

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-46141

(P2005-46141A)

(43) 公開日 平成17年2月24日(2005.2.24)

(51) Int.Cl.⁷

C 12 P 17/00

A 61 P 1/00

A 61 P 1/16

A 61 P 3/10

A 61 P 7/00

F 1

C 12 P 17/00

A 61 P 1/00

A 61 P 1/16

A 61 P 3/10

A 61 P 7/00

テーマコード(参考)

4 B 0 6 4

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2004-203737(P2004-203737)

(22) 出願日

平成16年7月9日(2004.7.9)

(31) 優先権主張番号

特願2003-195422(P2003-195422)

(32) 優先日

平成15年7月11日(2003.7.11)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫

(74) 代理人 100115750

弁理士 矢口 敏昭

(74) 代理人 100119622

弁理士 金原 玲子

(74) 代理人 100125025

弁理士 越後 友希

(72) 発明者 西 剛秀

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共
株式会社内

最終頁に続く

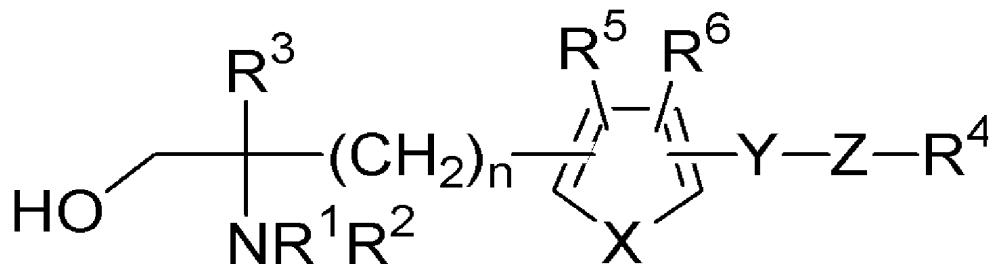
(54) 【発明の名称】リン酸エステルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】下記式(I)で示される化合物からそのリン酸エステルを製造する方法の提供。

【解決手段】シルシネラ属およびアブシジア属等の微生物を式(I)で示される化合物に作用させ、式(I)で示される化合物のリン酸エステルを回収する。

【化1】



(I)

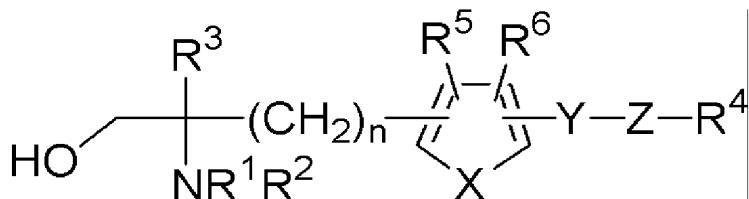
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の一般式(I)

【化1】



(I)

[式中、

R¹及びR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基又はアミノ基の保護基を示し、

R³は、低級アルキル基又は低級ヒドロキシアルキル基を示し、

nは、1乃至6の整数を示し、

Xは、硫黄原子、酸素原子、式N—Dを有する基(式中、Dは水素原子、C₆—C₁₀アリール基、低級アルキルスルホニル基、C₆—C₁₀アリールスルホニル基又は置換基群aから選択される基を示す。)又はCH=CH基を示し、

Yは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式—E—CH₂—を有する基(式中、Eは、カルボニル基、式—CH(OH)—を有する基を示す。)、C₆—C₁₀アリーレン基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC₆—C₁₀アリーレン基を示し、

Zは、単結合、C₁—C₁₀アルキレン基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたC₁—C₁₀アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁—C₁₀アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁—C₁₀アルキレン基を示し、

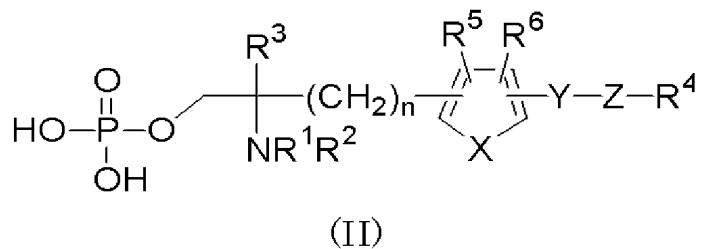
R⁴は、水素原子、C₃—C₁₀シクロアルキル基、C₆—C₁₀アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたC₃—C₁₀シクロアルキル基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたC₆—C₁₀アリール基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基を示し、

R⁵及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示し、

置換基群aは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノ—低級アルキルアミノ基、ジ—低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群を示し、

置換基群bは、C₃—C₁₀シクロアルキル基、C₆—C₁₀アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC₃—C₁₀シクロアルキル基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC₆—C₁₀アリール基、及び置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含む5乃至7員複素環基からなる群を示す。]で表わされる化合物(以下、「化合物(I)」といふ。)を基質とし、このものを下記の一般式(II)。

【化2】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Y、Z及びnは式(I)と同じ。以下、同様とする。)で表わされる化合物(以下、「化合物(II)」といふ。)に変換し得る、シルシネラ属、アブシジア属、ムコール属又はカニングハメラ属に属する微生物を、一般式(I)で表わされる化合物を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を一般式(I)で表わされる化合物と接触させて、一般式(II)で表わされる化合物に変換し、ついで、一般式(II)で表わされる化合物を採取することを特徴とする、一般式(II)で表わされる化合物の製造方法。

【請求項2】

シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae)、シルシネラ・ミノール(Circinella minor)、シルシネラ・ムコロイデス(Circinella mucrooides)、シルシネラ・ウムベラータ(Circinella umbellata)又はアブシジア・シリンドロスボラ(Absidia cylindrospora)を、化合物(I)を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を化合物(I)と接触させて、化合物(II)に変換し、ついで、化合物(II)を採取することを特徴とする、化合物(II)の製造方法。

【請求項3】

シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 4457、シルシネラ・ミノール(Circinella minor) NBRC 6448、シルシネラ・ムコロイデス(Circinella mucrooides) NBRC 4453、シルシネラ・ウムベラータ(Circinella umbellata) NBRC 6413又はアブシジア・シリンドロスボラ(Absidia cylindrospora) NBRC 4000を、化合物(I)を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を化合物(I)と接触させて、化合物(II)に変換し、ついで、化合物(II)を採取することを特徴とする、化合物(II)の製造方法。

【請求項4】

化合物(I)及び化合物(II)が以下の(a)乃至(g)からなる群から選択されるいずれか一つの組み合わせであることを特徴とする、請求項1乃至3のいずれか一つに記載の製造方法:

(a) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(II) : リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステル;

(b) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(II) : リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル;

(c) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール

化合物(II) : リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチルエステル;

(d) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール

化合物(II) : リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチル

3-メチルフェノキシ) プチル]チオフェン-2-イル} -1-ブチル エステル；

(e) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(II)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチル エステル；

(f) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(II)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]-1-ブチル エステル；

(g) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オール

化合物(II)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}-1-ブチル エステル。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫抑制活性を有するアミノアルコール誘導体のリン酸エステルの製造方法に関する。

【背景技術】

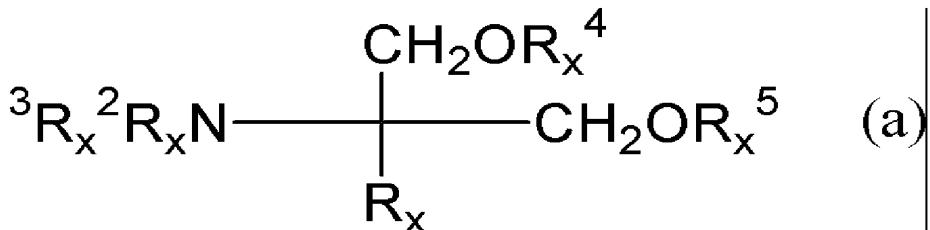
【0002】

アミノアルコール誘導体の中には免疫抑制活性を有するものが知られている。そのような化合物としては、以下の一般式(a)乃至(e)に示される化合物が開示されている。

例えば、特許文献1及び2には一般式(a)

【0003】

【化1】



【0004】

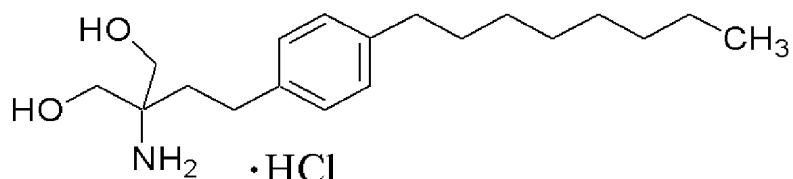
(一般式(a)において、R_xは置換基を有してもよい直鎖または分岐鎖状の炭素鎖(当該鎖中に、二重結合、三重結合、酸素、硫黄、-N(R_x⁶)-(式中、R_x⁶は水素を示す。)、置換基を有してもよいアリーレン、置換基を有してもよいヘテロアリーレンを有してもよく、当該鎖端に、置換基を有してもよいアリール、置換基を有してもよいシクロアルキル、置換基を有してもよいヘテロアリールを有してよい。)であり、R_x²、R_x³、R_x⁴、R_x⁵は、同一または異なって、水素、アルキルである。)で表わされる化合物が免疫抑制剤として開示されており、具体的な化合物としては以下のような化合物が開示されている。

【0005】

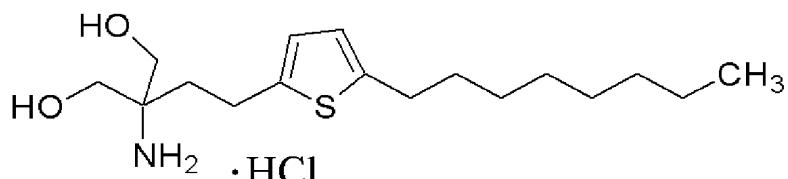
【化2】

実施例29

(FTY720)



実施例293

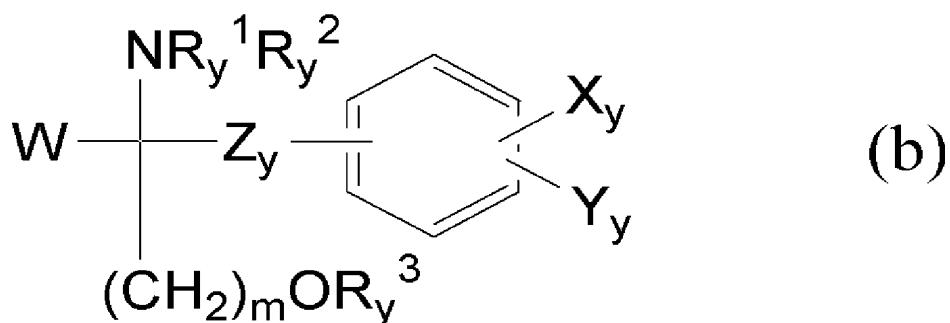


【0006】

特許文献3には、一般式 (b)

【0007】

【化3】



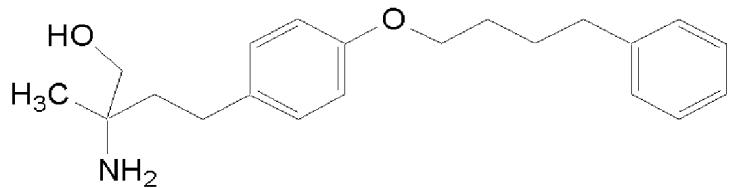
【0008】

で表わされる化合物（一般式 (b)において、 R_y^1 、 R_y^2 及び R_y^3 は、水素原子等であり、Wは、水素原子、アルキル基等であり、 Z_y は、単結合又はアルキレン基であり、 X_y は、水素原子又はアルコキシ基であり、 Y_y は、水素原子、アルキル、アルコキシ、アシリル、アシリオキシ、アミノ、アシリアミノ基等を示す）が免疫抑制剤として開示されており、具体的な化合物として、以下の化合物が開示されている。

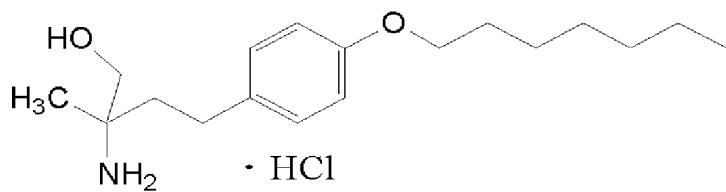
【0009】

【化4】

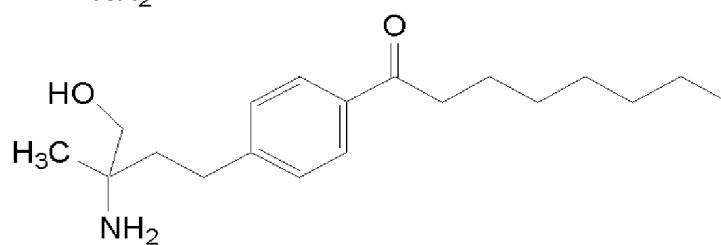
実施例 2 6



実施例 5 7



実施例 8 7

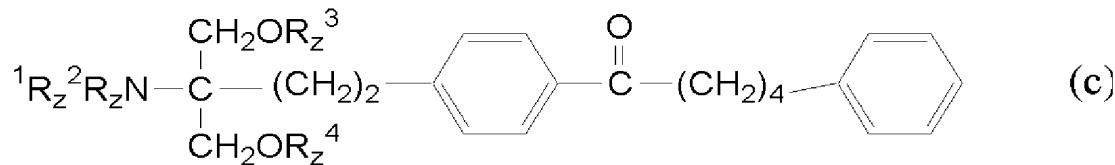


【0010】

特許文献4には、一般式(c)

【0011】

【化5】



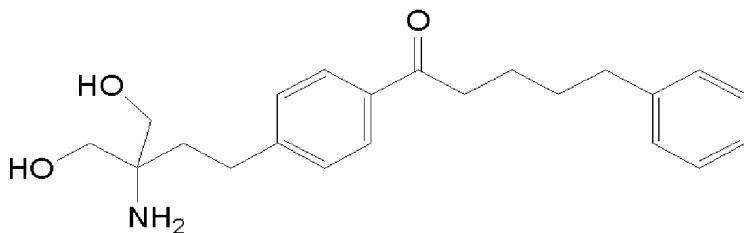
【0012】

で表わされる化合物（一般式(c)において、R_z¹、R_z²、R_z³、R_z⁴は同一又は異なって、水素又はアシル基である。）が免疫抑制剤として開示されており、具体的には以下の化合物が開示されている。

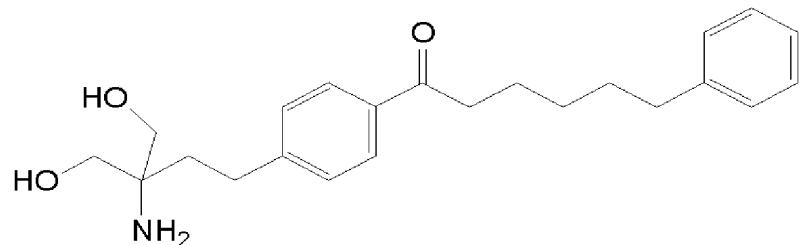
【0013】

【化6】

実施例 1



実施例 3

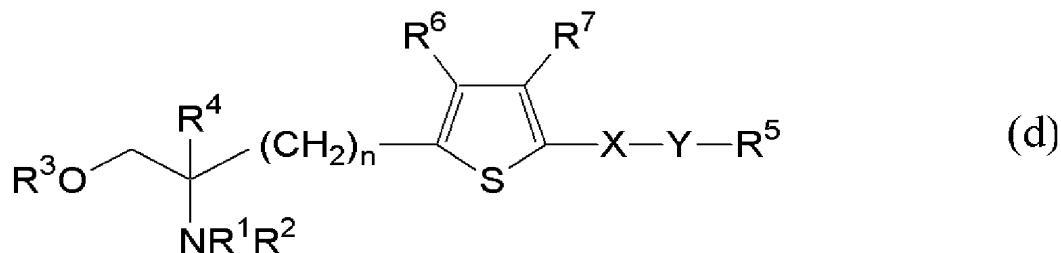


【0014】

特許文献5には、一般式 (d)

【0015】

【化7】



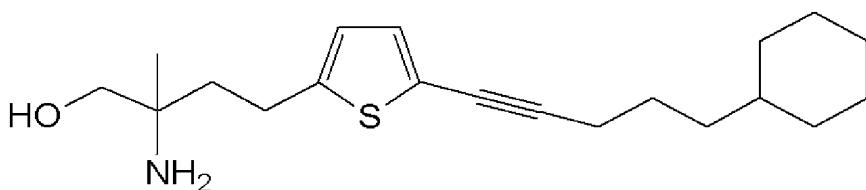
【0016】

で表わされる化合物（一般式 (d)において、R¹及びR²は、水素原子、アミノ基の保護基；R³は、水素原子、ヒドロキシ基の保護基、R⁴は低級アルキル基；nは1乃至6の整数；Xは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-D-CH₂-で表わされる基（式中、Dは、カルボニル基、式-CH(OH)-で表わされる基等；Yは、単結合、C₁-C₁₀アルキレン基等；R⁵は、水素原子、シクロアルキル基、アリール基等；R⁶及びR⁷は、同一又は異なって水素原子、ハログン原子、低級アルキル基等である。）が免疫抑制剤として開示されており、具体的には例えば以下の化合物が開示されている。

【0017】

【化8】

実施例1

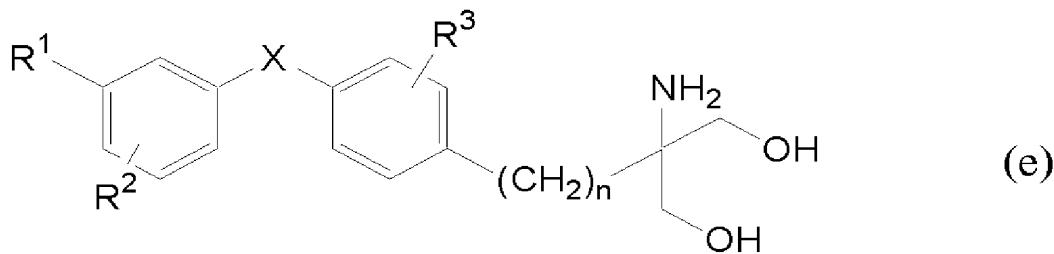


【0018】

特許文献6及び7には一般式 (e)

【0019】

【化9】

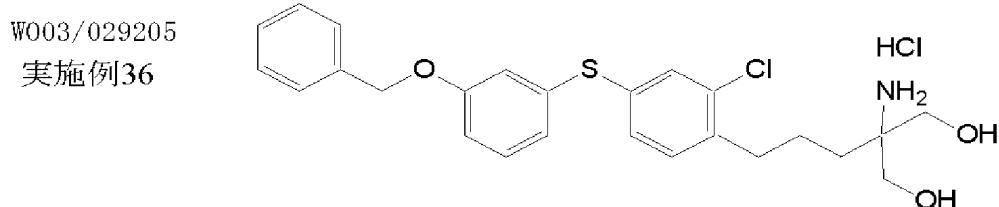
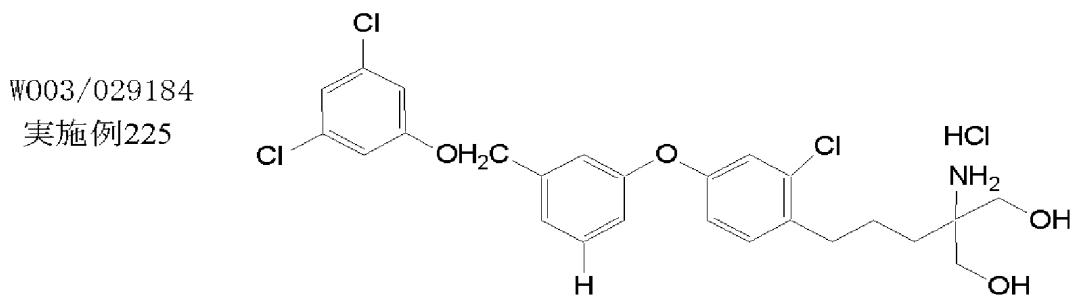


【0020】

で表わされる化合物（一般式（e）において、R¹は、ハロゲン原子、トリハロメチル基、ヒドロキシ基、炭素数1～7の低級アルキル基、フェノキシメチル基等；R²は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等；R³は、水素原子、ハロゲン原子、トリハロメチル基等；Xは、O、S、SO、SO₂；nは1～4の整数である。）が免疫抑制剤として開示されており、具体的には以下の化合物が開示されている。

【0021】

【化10】



【0022】

これらアミノアルコール誘導体は、投与後、生体内でリン酸化され、リン酸エステルに変換され、スフィンゴシン-1-リン酸の受容体として知られているEDG受容体に対してアゴニストとして作用することが予想されている。すなわち、これらアミノアルコール誘導体のリン酸エ斯特ルは直接投与すると生体内でのリン酸化反応を経ることなく免疫抑制作用を示す化合物として有用であり、効率良くこれらのリン酸エ斯特ルを製造することは重要である。

【0023】

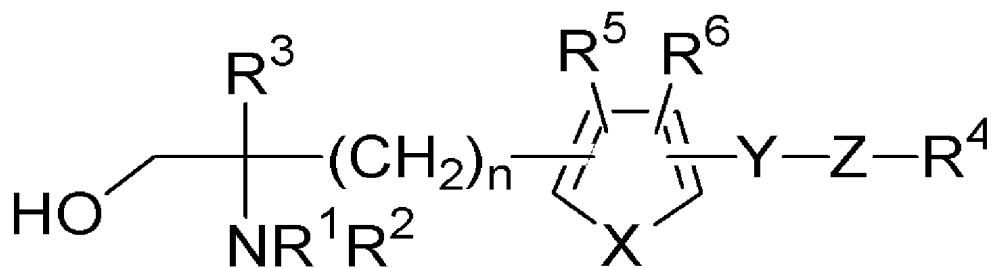
一般に一級水酸基を有する化合物をリン酸エ斯特ルに導くには、有機合成化学の分野で一般的に使用される方法に準じて行うことができる（例えば、非特許文献1参照。）。

【0024】

式 (I)

【0025】

【化11】

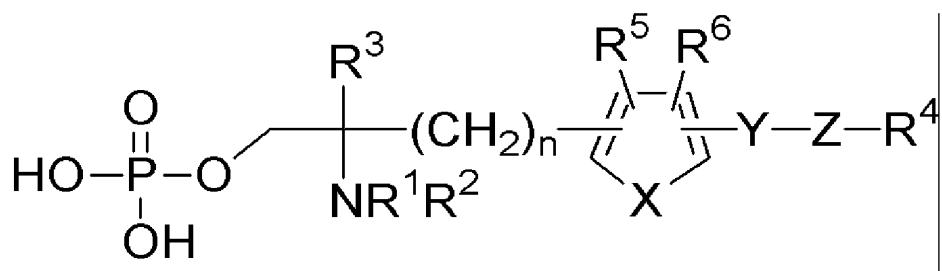


【0026】

で表わされる化合物から式 (I I)

【0027】

【化12】

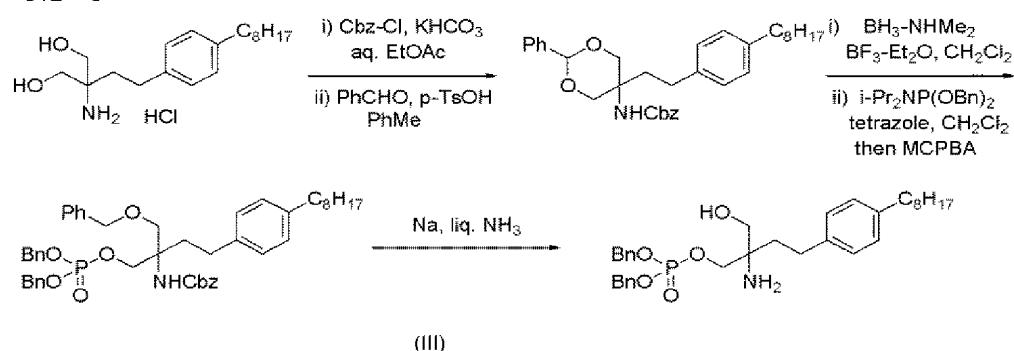


【0028】

で表わされるリン酸エステルを合成する方法としては、式 (I I I)

【0029】

【化13】

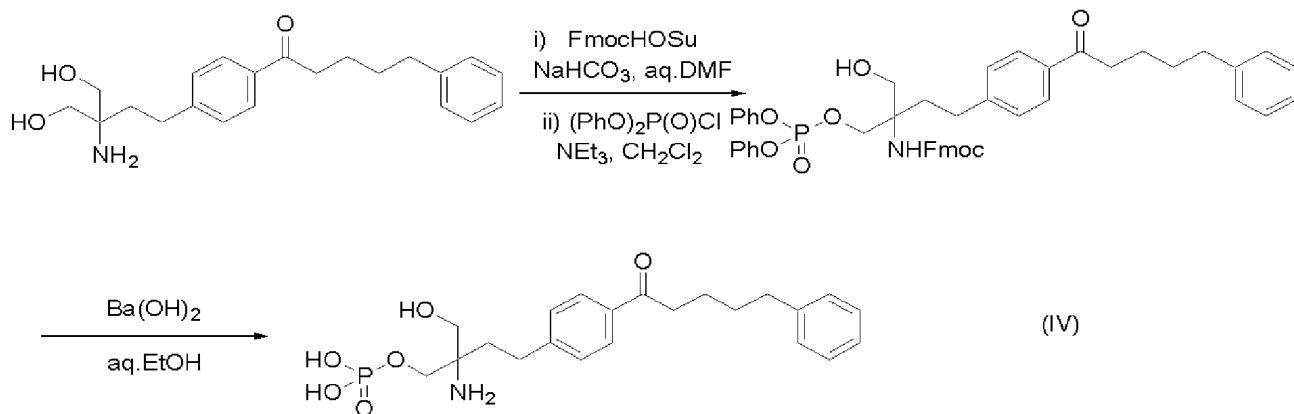


【0030】

で示されている方法（例えば、特許文献8のScheme 4参照。）、式 (I V)

【0031】

【化14】

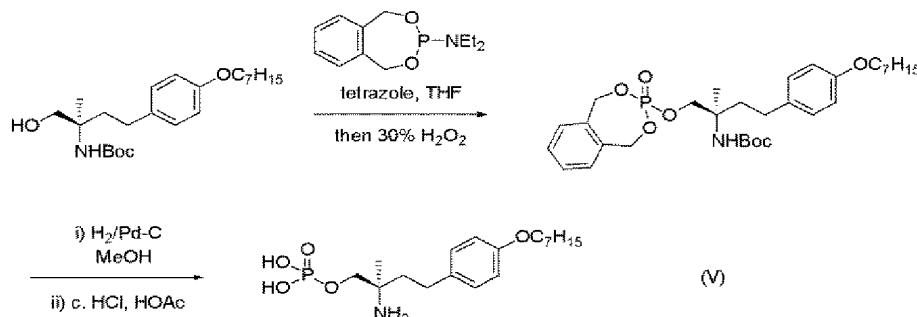


【0032】

で示されている方法（例えば、特許文献9のExample 1参照。）及び式（V）

【0033】

【化15】



【0034】

で示されている方法（例えば、非特許文献2参照。）が知られている。

【0035】

しかしながら、式（I）で表わされる化合物を式（II）で表わされるリン酸エステルに変換するためには、アミノ基の保護、脱保護やリン酸化に続くリン酸基の脱保護などの工程を要し、式（I）で表わされる化合物をより簡便な方法で式（II）で表わされるそのリン酸エステルに変換する方法が望まれていた。

【0036】

化合物を直接リン酸エステルへ変換する方法として、微生物変換などを利用した微生物学的な変換生成や、微生物などの持つ酵素の反応を利用した酵素化学的な変換生成が挙げられる。これらの方法としては、ノカルディア属放線菌を用いたアミノグリコシド系抗生物質のリン酸エステルの製造法（例えば、特許文献10参照。）や、シルシネラ属またはアブシジア属糸状菌を用いたモナコリンK及びML236Bのリン酸エステルの製造法（例えば、特許文献11参照。）や、セルロモナス属細菌を用いたグリセロール類のリン酸誘導体の製造法（例えば、特許文献12参照。）や、カニングハメラ属またはアブシジア属糸状菌を用いた4-(4-(4-(ヒドロキシジフェニル)-1-ピペリジニル)-1-ヒドロキシブチル)- α , α -ジメチルフェニル酢酸およびホスホリル化誘導体の製法（例えば、特許文献13参照。）や、ムコール属糸状菌を用いたネマデクチン(Nemadectins)のリン酸エステルの微生物変換（例えば、非特許文献3参照。）などが知られている。

【0037】

しかしながら、式（I）で表わされる化合物に対して、微生物や微生物に由來した酵素などを用いて、式（I）で表わされる化合物から式（II）で表わされるリン酸エステルを製造する方法については、これまでに知られていなかった。

【特許文献1】国際公開第94/08943号パンフレット
 【特許文献2】欧州特許出願公開第627406号明細書
 【特許文献3】国際公開第96/06068号パンフレット
 【特許文献4】国際公開第98/45249号パンフレット
 【特許文献5】国際公開第02/06268号パンフレット
 【特許文献6】国際公開第03/029184号パンフレット
 【特許文献7】国際公開第03/029205号パンフレット
 【特許文献8】国際公開第02/18395号パンフレット
 【特許文献9】国際公開第02/076995号パンフレット
 【特許文献10】特開昭51-79784号公報
 【特許文献11】特開昭60-58084号公報
 【特許文献12】特開平10-57083号公報
 【特許文献13】特開平10-259191号公報
 【非特許文献1】早川芳宏著、「実験化学講座22 有機合成IV」、第4版、丸善、平成4年11月30日、p. 311-446
 【非特許文献2】「テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters)」、2002年、第43巻、p. 8095-8097
 【非特許文献3】「ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオティックス (The Journal of Antibiotics)」、2001年、第54巻、p. 805-809

【発明の開示】
 【発明が解決しようとする課題】
 【0038】

本発明は、免疫抑制活性を有する上記式(I)で表わされる化合物から式(II)で表わされるそのリン酸エステルを、簡便に製造する方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0039】

本発明者らは、これらの課題を解決すべく検討を行ったところ、シルシネラ属、アブシジア属、ムコール属及びカニングハメラ属等の微生物が式(I)で表わされる化合物から式(II)で表わされるそのリン酸エステルを製造できることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

(1) 上記式(I)

〔式中、

R¹及びR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基又はアミノ基の保護基を示し、

R³は、低級アルキル基又は低級ヒドロキシアルキル基を示し、

nは、1乃至6の整数を示し、

Xは、硫黄原子、酸素原子、式N-Dを有する基(式中、Dは水素原子、C₆-C₁₀アリール基、低級アルキルスルホニル基、C₆-C₁₀アリールスルホニル基又は置換基群aから選択される基を示す。)又はCH=CH基を示し、

Yは、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式-E-CH₂-を有する基(式中、Eは、カルボニル基、式-CH(OH)-を有する基を示す。)、C₆-C₁₀アリーレン基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたC₆-C₁₀アリーレン基を示し、

Zは、単結合、C₁-C₁₀アルキレン基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたC₁-C₁₀アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁-C₁₀アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁-C₁₀アルキレン基を示し、

R^4 は、水素原子、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された $C_6 - C_{10}$ アリール基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基を示し。

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示し。

置換基群aは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群を示し。

置換基群bは、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、 $C_6 - C_{10}$ アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_3 - C_{10}$ シクロアルキル基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された $C_6 - C_{10}$ アリール基、及び置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基からなる群を示す。]で表わされる化合物(以下、「化合物(I)」といふ。)を基質とし、このものを上記式(I I)。

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、X、Y、Z及びnは式(I)と同じ。以下、同様とする。)で表わされる化合物(以下、「化合物(I I)」といふ。)に変換し得る、シルシネラ属、アブシジア属、ムコール属又はカニングハメラ属に属する微生物を、一般式(I)で表わされる化合物を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を一般式(I)で表わされる化合物と接触させて、一般式(I I)で表わされる化合物に変換し、ついで、一般式(I I)で表わされる化合物を採取することを特徴とする、一般式(I I)で表わされる化合物の製造方法、

(2) シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae)、シルシネラ・ミノール(Circinella minor)、シルシネラ・ムコロイデス(Circinella mucoroides)、シルシネラ・ウムベラータ(Circinella umbellata)又はアブシジア・シリンドロスボラ(Absidia cylindrospora)を、化合物(I)を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を化合物(I)と接触させて、化合物(I I)に変換し、ついで、化合物(I I)を採取することを特徴とする、化合物(I I)の製造方法。

(3) シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 4457、シルシネラ・ミノール(Circinella minor) NBRC 6448、シルシネラ・ムコロイデス(Circinella mucoroides) NBRC 4453、シルシネラ・ウムベラータ(Circinella umbellata) NBRC 6413又はアブシジア・シリンドロスボラ(Absidia cylindrospora) NBRC 4000を、化合物(I)を基質として含有する培地中で培養するか、又は、これらの微生物の培養菌体若しくは菌体抽出液を化合物(I)と接触させて、化合物(I I)に変換し、ついで、化合物(I I)を採取することを特徴とする、化合物(I I)の製造方法。

(4) 化合物(I)及び化合物(I I)が以下の(a)乃至(g)からなる群から選択されるいづれか一つの組み合わせであることを特徴とする、請求項1乃至3のいづれか一つに記載の製造方法:

(a) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(I I) : リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステル;

(b) 化合物(I) : (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール

化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル；
(c) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール
化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル；
(d) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール
化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル；
(e) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール
化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル；
(f) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]ブタン-1-オール
化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]-1-ブチルエステル；
(g) 化合物(I)：(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル]ブタン-1-オール
化合物(I)：リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル]-1-ブチルエステル、
からなる。

【発明の効果】

【0040】

本発明により、上記式(I)を有する免疫抑制活性を有するアミノアルコール誘導体からそのリン酸エステル(式(II)を有する化合物)を容易に製造することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

以下、本発明を具体的に説明する。

【0042】

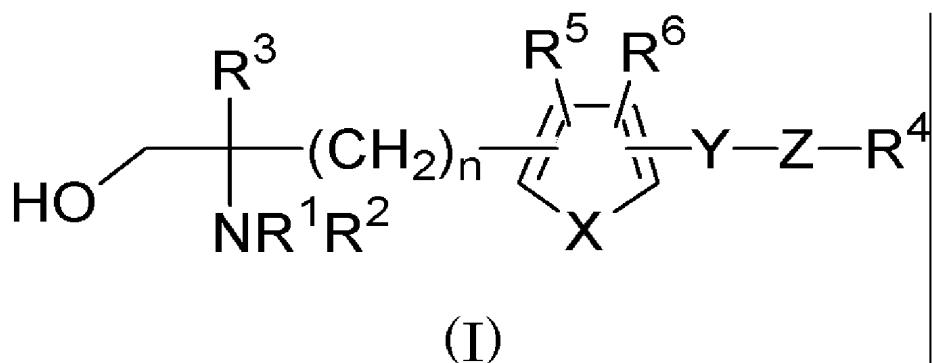
1. 基質化合物

本発明でリン酸エステルを製造する際の基質となる化合物は、

下記一般式(I)

【0043】

【化16】



【0044】

[式中、

R¹及びR²は、同一または異なって、水素原子、低級アルキル基又はアミノ基の保護基

を示し、

R^3 は、低級アルキル基又は低級ヒドロキシアルキル基を示し、

n は、1乃至6の整数を示し、

X は、硫黄原子、酸素原子、式 $N-D$ で表わされる基（式中、Dは水素原子、 C_6-C_{10} アリール基、低級アルキルスルホニル基、 C_6-C_{10} アリールスルホニル基又は置換基群aから選択される基を示す。）又は $CH=CH$ 基を示し、

Y は、エチレン基、ビニレン基、エチニレン基、式 $-E-CH_2-$ で表わされる基（式中、Eは、カルボニル基、式 $-CH(OH)-$ で表わされる基を示す。）、 C_6-C_{10} アリーレン基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリーレン基を示し、

Z は、単結合、 C_1-C_{10} アルキレン基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された C_1-C_{10} アルキレン基、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有する C_1-C_{10} アルキレン基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有する C_1-C_{10} アルキレン基を示し、

R^4 は、水素原子、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基、又は置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基を示し、

R^5 及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は置換基群aから選択される基を示し、

置換基群aは、ハログン原子、低級アルキル基、ハログノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、低級脂肪族アシル基、アミノ基、モノー低級アルキルアミノ基、ジー低級アルキルアミノ基、低級脂肪族アシルアミノ基、シアノ基及びニトロ基からなる群を示し、

置換基群bは、 C_3-C_{10} シクロアルキル基、 C_6-C_{10} アリール基、硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された C_3-C_{10} シクロアルキル基、置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された C_6-C_{10} アリール基、及び置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された硫黄原子、酸素原子及び/又は窒素原子を1乃至3個含むる乃至7員複素環基からなる群を示す。]で表わされる化合物、その塩、そのエステル、又は、その他の誘導体である（以下、これらの化合物を「化合物（I）」という。）。

【0045】

上記式中、D、Y、 R^4 及び置換基群bの定義における「アリール基」、「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」、「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」及び「置換基群aから選択される基で1乃至5個置換されたアリール基」のアリール部分は、例えば、フェニル、インデニル、ナフチルのような炭素数6乃至10個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、好適にはフェニル又はナフチル基であり、最も好適にはフェニル基である。

【0046】

上記式中、Zの定義における「 C_1-C_{10} アルキレン基」及び「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された C_1-C_{10} アルキレン基」の C_1-C_{10} アルキレン部分は、メチレン、メチルメチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン、1-メチルエチレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、3-メチルトリメチレン、1-メチルプロピレン、1, 1-ジメチルエチレン、ペンタメチレン、1-メチルテトラメチレン、2-メチルテトラメチレン、3-メチルテトラメチレン、4-メチルテトラメチレン、1, 1-ジメチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、3, 3-ジメチルトリメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-

メチルペンタメチレン、3-メチルペンタメチレン、4-メチルペンタメチレン、5-メチルペンタメチレン、1, 1-ジメチルテトラメチレン、2, 2-ジメチルテトラメチレン、3, 3-ジメチルテトラメチレン、4, 4-ジメチルテトラメチレン、ヘプタメチレン、1-メチルヘキサメチレン、2-メチルヘキサメチレン、5-メチルヘキサメチレン、3-エチルペンタメチレン、オクタメチレン、2-メチルヘプタメチレン、5-メチルヘプタメチレン、2-エチルヘキサメチレン、2-エチル-3-メチルペンタメチレン、3-エチル-2-メチルペンタメチレン、ノナメチレン、2-メチルオクタメチレン、7-メチルオクタメチレン、4-エチルヘプタメチレン、3-エチル-2-メチルヘキサメチレン、2-エチル-1-メチルヘキサメチレン、デカメチレン基のような炭素数1乃至10個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基であり、好適にはC₁-C₆アルキレン基であり、更に好適にはC₁-C₅アルキレン基であり、より好適には、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレン基であり、最も好適にはエチレン又はトリメチレン基である。

【0047】

上記式中、Zの定義における「炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁-C₁₀アルキレン基」及び「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁-C₁₀アルキレン基」の、「炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子若しくは硫黄原子を有するC₁-C₁₀アルキレン基」部分は、上記「C₁-C₁₀アルキレン基」の鎖端若しくは鎖中に酸素原子若しくは硫黄原子を有する基であり、例えば、-O-CH₂-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-、-O-(CH₂)₄-、-O-(CH₂)₅-、-O-(CH₂)₆-、-O-(CH₂)₇-、-O-(CH₂)₈-、-O-(CH₂)₉-、-O-(CH₂)₁₀-、-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-O-(CH₂)₂-、-CH₂-O-(CH₂)₃-、-CH₂-O-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-O-CH₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₃-、-(CH₂)₂-O-(CH₂)₄-、-(CH₂)₃-O-CH₂-、-(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-O-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-O-CH₂-、-(CH₂)₄-O-(CH₂)₂-、-(CH₂)₅-O-CH₂-、-CH₂-O-、-(CH₂)₂-O-、-(CH₂)₃-O-、-(CH₂)₄-O-、-(CH₂)₅-O-、-(CH₂)₆-O-、-(CH₂)₇-O-、-(CH₂)₈-O-、-(CH₂)₉-O-、-(CH₂)₁₀-O-、-S-CH₂-、-S-(CH₂)₂-、-S-(CH₂)₃-、-S-(CH₂)₄-、-S-(CH₂)₅-、-S-(CH₂)₆-、-S-(CH₂)₇-、-S-(CH₂)₈-、-S-(CH₂)₉-、-S-(CH₂)₁₀-、-CH₂-S-CH₂-、-CH₂-S-(CH₂)₂-、-CH₂-S-(CH₂)₃-、-CH₂-S-(CH₂)₄-、-(CH₂)₂-S-(CH₂)₃-、-(CH₂)₂-S-(CH₂)₄-、-(CH₂)₃-S-CH₂-、-(CH₂)₃-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-S-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-S-CH₂-、-(CH₂)₄-S-(CH₂)₂-、-(CH₂)₅-S-CH₂-、-CH₂-S-、-(CH₂)₂-S-、-(CH₂)₃-S-、-(CH₂)₄-S-、-(CH₂)₅-S-、-(CH₂)₆-S-、-(CH₂)₇-S-、-(CH₂)₈-S-、-(CH₂)₉-S-、-(CH₂)₁₀-S-を有する基であり、好適には、炭素鎖中若しくは鎖端に酸素原子を有するC₁-C₆アルキレン基であり、更に好適には、-O-CH₂-、-O-(CH₂)₂-、-O-(CH₂)₃-、-CH₂-O-、-(CH₂)₂-O-又は-(CH₂)₃-O-を有する基であり、最も好適には、-CH₂-O-又は-(CH₂)₂-O-を有する基である。

【0048】

上記式中、R⁴ 及び置換基群bの定義における「シクロアルキル基」、「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」及び「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」のシクロアルキル部分は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル、インダニルのような炭素数3乃至10個の飽和炭素環基を挙げることができ、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していくてもよく、好適にはC

C_6 —シクロアルキル基であり、最も好適にはシクロヘキシル基である。

【0049】

上記式中、R⁴ 及び置換基群bの定義における「複素環基」、「置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された複素環基」及び「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された複素環基」の複素環基部分は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含む乃至7員複素環基を示し、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼビニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3—オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルのような芳香族複素環基、及びテトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニルのようなこれらの基に対応する、部分若しくは完全還元型の飽和複素環基を挙げることができる。好適には、5乃至6員芳香族複素環基であり、更に好適には、フリル、チエニル又はピロリルであり、より更に好適には、フリル又はチエニルであり、最も好適にはチエニルである。

【0050】

尚、上記「芳香族複素環基」は、他の環式基と縮環していくてもよく、例えば、ベンゾチエニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、イソインドリニルのような基を挙げができる。そのような「芳香族複素環基」として好適には、フリル、チエニル、ピロリル又はベンゾチエニル基であり、さらに好適には、フリル、チエニル又はベンゾチエニル基であり、最も好適には、チエニル又はベンゾチエニル基である。

【0051】

上記式中、置換基群aの定義における「ハログン原子」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子であり、好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

【0052】

上記式中、R¹、R²、R³、R⁴及び置換基群aの定義における「低級アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロビル、イソプロビル、ブチル、イソブチル、s—ブチル、t—ブチル、ペンチル、イソペンチル、2—メチルブチル、ネオペンチル、1—エチルプロビル、ヘキシル、イソヘキシル、4—メチルベンチル、3—メチルベンチル、2—メチルベンチル、1—メチルベンチル、3, 3—ジメチルブチル、2, 2—ジメチルブチル、1, 1—ジメチルブチル、1, 2—ジメチルブチル、1, 3—ジメチルブチル、2, 3—ジメチルブチル、1—エチルブチル、2—エチルブチル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適にはC₁—C₄アルキル基であり、更に好適にはC₁—C₂アルキル基であり、最も好適にはメチル基である。

【0053】

上記式中、置換基群aの定義における「ハログノ低級アルキル基」は、前記「低級アルキル基」にハログン原子が置換した基を示し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2—トリフルオロエチル、2, 2, 2—トリクロロエチル、2—ブロモエチル、2—クロロエチル、2—フルオロエチル、2—ヨードエチル、3—クロロプロビル、4—フルオロブチル、6—ヨードヘキシル、2, 2—ジブロモエチル基のようなハログノC₁—C₆アルキル基であり、好適にはハログノC₁—C₄アルキル基であり、更に好適にはハログノC₁—C₂アルキル基であり、最も好適にはトリフルオロメチル基である。

【0054】

上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキシ基」は、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロ

ポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、2-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシリオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3, 3-ジメチルブトキシ、2, 2-ジメチルブトキシ、1, 1-ジメチルブトキシ、1, 2-ジメチルブトキシ、1, 3-ジメチルブトキシ、2, 3-ジメチルブトキシ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、好適にはC₁—C₄アルコキシ基であり、更に好適にはC₁—C₂アルコキシ基であり、最も好適にはメトキシ基である。

【0055】

上記式中、置換基群aの定義における「低級アルキルチオ基」は、前記「低級アルキル基」が硫黄原子に結合した基を示し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s-ブチルチオ、t-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、2-メチルブチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシリチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、3, 3-ジメチルブチルチオ、2, 2-ジメチルブチルチオ、1, 1-ジメチルブチルチオ、1, 2-ジメチルブチルチオ、1, 3-ジメチルブチルチオ、2, 3-ジメチルブチルチオ基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基であり、好適にはC₁—C₄アルキルチオ基であり、更に好適にはC₁—C₂アルキルチオ基であり、最も好適にはメチルチオ基である。

【0056】

上記式中、置換基群aの定義における「低級アルコキカルボニル基」は、前記「低級アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシリオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキカルボニル基であり、好適にはC₁—C₄アルコキカルボニル基であり、更に好適にはC₁—C₂アルコキカルボニル基であり、最も好適にはメトキシカルボニル基である。

【0057】

上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシル基」は、水素原子又は飽和若しくは不飽和の鎖状炭化水素基がカルボニル基に結合した基を示し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシル基であり、好適にはC₁—C₄低級脂肪族アシル基であり、更に好適にはアセチル又はプロピオニル基であり、最も好適にはアセチル基である。

【0058】

上記式中、置換基群aの定義における「モノー低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が1個アミノ基に結合したものと同意義を示し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシリアミノ、イソヘキシリアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 2-ジメチルブチルアミノ、1, 1-ジメチルブチルアミノ、1, 2-ジメチルブチルアミノ

、1, 3-ジメチルブチルアミノ、2, 3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ基のようなモノ-C₁-C₆アルキルアミノ基であり、好適にはモノ-C₁-C₄アルキルアミノ基であり、更に好適にはモノ-C₁-C₂アルキルアミノ基であり、最も好適にはメチルアミノ基である。

【0059】

上記式中、置換基群aの定義における「ジー低級アルキルアミノ基」は、前記「低級アルキル基」が2個アミノ基に結合した基を示し、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジベンチルアミノ、ジヘキシルアミノ基のようなジ-C₁-C₆アルキルアミノ基であり、好適にはジ-C₁-C₄アルキルアミノ基であり、更に好適にはジ-C₁-C₂アルキルアミノ基であり、最も好適にはジメチルアミノ基である。

【0060】

上記式中、置換基群aの定義における「低級脂肪族アシルアミノ基」は、前記「低級脂肪族アシル基」がアミノ基に結合した基を示し、例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ビバロイルアミノ、ヘキサノイルアミノ、アクリロイルアミノ、メタクリロイルアミノ、クロトノイルアミノ基のような炭素数1乃至7個の直鎖又は分枝鎖低級脂肪族アシルアミノ基であり、好適には、アセチルアミノ又はプロピオニルアミノ基であり、最も好適にはアセチルアミノ基である。

【0061】

上記式中、Dの定義における「低級アルキルスルホニル基」とは、前記「低級アルキル基」がスルホニル基に結合した基を示し、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、イソブタンスルホニル、s-ブタンスルホニル、t-ブタンスルホニル、ペンタンスルホニル、イソペントンスルホニル、2-メチルブタンスルホニル、ネオペンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル、4-メチルペンタンスルホニル、3-メチルペンタンスルホニル、2-メチルペンタンスルホニル、3, 3-ジメチルブタンスルホニル、2, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 1-ジメチルブタンスルホニル、1, 2-ジメチルブタンスルホニル、1, 3-ジメチルブタンスルホニル、2, 3-ジメチルブタンスルホニル基のような炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基であり、好適にはC₁-C₄アルキルスルホニル基であり、更に好適にはC₁-C₂アルキルスルホニル基であり、最も好適にはメタンスルホニル基である。

【0062】

上記式中、Dの定義における「アリールスルホニル基」とは、前記「アリール基」がスルホニル基に結合した基を示し、例えば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニル、o-キシレン-4-スルホニル、m-キシレン-4-スルホニル、p-キシレンスルホニル、ナフタレンスルホニル基のような炭素数6乃至10個のアリールスルホニル基であり、最も好適にはベンゼンスルホニル基である。

【0063】

上記式中、R¹及びR²の定義における「アミノ基の保護基」とは、有機合成化学の分野で一般的に使用されるアミノ基の保護基を意味し、例えば、

前記「低級脂肪族アシル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲノ低級脂肪族アシル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシで置換された低級脂肪族アシル基などの「脂肪族アシル類」；

ベンゾイル、1-インダンカルボニル、2-インダンカルボニル、1-若しくは2-ナフトイルのような芳香族アシル基、4-クロロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイル、4-アニソイル4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイル、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイル、4-フェニルベンゾイルのような前記置換基群aから選択される基で1乃至3個置換された芳香族アシル基などの「芳香族アシル類」；

前記「低級アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲンまたはトリ低級アルキルシリルで置換された低級アルコキシカルボニル基などの「アルコキシカルボニル類」；

ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル類」；

ベンジルオキシカルボニルのようなアラルキルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような前記置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基などの「アラルキルオキシカルボニル類」；

トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、セブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-セブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのようなアリールまたはアリールと低級アルキルとのトリ置換されたシリル基などの「シリル類」；

ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アントスリルメチルのような1～3個のアリール基で置換された低級アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ビペロニルのような低級アルキル、低級アルコキシ、ニトロ、ハロまたはシアノでアリール環が置換された1～3個のアリール基で置換された低級アルキル基などの「アラルキル類」；ならびに

N, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シップ塩基を形成する置換されたメチレン基」が含まれ、好適には、低級脂肪族アシル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又は置換基群aから選択される基で1乃至3個置換されたアラルキルオキシカルボニル基である。

【0064】

上記「アミノ基の保護基」として、特に好適には、アセチル基又はセブトキシカルボニル基である。

【0065】

上記において、R⁴の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたシクロアルキル基」の具体例としては、例えば、2-フルオロシクロプロピル、2-クロロシクロプロピル、2-若しくは3-フルオロシクロペンチル、2-若しくは3-クロロシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-フルオロシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-クロロシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-ヨードシクロヘキシル、2-メチルシクロプロピル、2-エチルシクロプロピル、2-若しくは3-メチルシクロペンチル、2-若しくは3-エチルシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-メチルシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-エチルシクロヘキシル、2-トリフルオロメチルシクロプロピル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロブチル、2-若しくは3-トリフルオロメチルシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-トリフルオロメチルシクロヘキシル、2-メトキシシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシシクロブチル、2-若しくは3-メトキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-メトキシシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-エトキシシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-ブロボキシシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-イソブロボキシシクロヘキシル、2-, 3-若しくは4-(1-エチルプロボキシ)シクロヘキシル、2-カ

ルボキシシクロプロピル、2-若しくは3-カルボキシシクロペンチル、2-, 3-若しくは4-カルボキシシクロヘキシル、2-メトキシカルボニルシクロプロピル、2-若しくは3-メトキシカルボニルシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-メトキシカルボニルシクロヘキシル、2-ヒドロキシシクロプロピル、2-若しくは3-ヒドロキシシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-ヒドロキシシクロヘキシル、2-ホルミルシクロプロピル、2-若しくは3-ホルミルシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-ホルミルシクロヘキシル、2-アセチルシクロプロピル、2-若しくは3-アセチルシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-アセチルシクロヘキシル、2-アミノシクロプロピル、2-若しくは3-アミノシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-アミノシクロヘキシル、2-メチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-メチルアミノシクロブチル、2-若しくは3-メチルアミノシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-メチルアミノシクロヘキシル、2-ジメチルアミノシクロプロピル、2-若しくは3-ジメチルアミノシクロブチル、2-若しくは3-ジメチルアミノシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-ジメチルアミノシクロヘキシル、2-シアノシクロプロピル、2-若しくは3-シアノシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-シアノシクロヘキシル、2-若しくは3-シクロヘキシルシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-シクロヘキシルシクロヘキシル、2-フェニルシクロプロピル、2-若しくは3-フェニルシクロベンチル、2-, 3-若しくは4-フェニルシクロヘキシル、3, 4-ジフルオロシクロヘキシル、3, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 3-ジメトキシシクロヘキシル、3, 4-ジメトキシシクロヘキシル、3, 5-ジメトキシシクロヘキシル、3, 4, 5-トリメトキシシクロヘキシル基であり、好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基及び低級脂肪族アシル基から成る群から選択される基である。）であり、更に好適には、1乃至3個置換されたシクロアルキル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級脂肪族アシル基から成る群から選択される基である。）であり、より好適には、1乃至3個置換されたシクロヘキシル基（該置換基は、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ基及び低級脂肪族アシル基から成る群から選択される基である。）であり、最も好適には、1乃至3個置換されたC₅-C₆シクロヘキシル基（該置換基は、フッ素原子、塩素原子、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ及びアセチル基から成る群から選択される基である。）である。

【0066】

上記において、R⁴の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換されたアリール基」の具体例としては、例えば、2-, 3-若しくは4-フルオロフェニル、2-, 3-若しくは4-クロロフェニル、2-, 3-若しくは4-ブロモフェニル、2-, 3-若しくは4-ヨードフェニル、2-, 3-若しくは4-メチルフェニル、2-, 3-若しくは4-エチルフェニル、2-, 3-若しくは4-プロピルフェニル、2-, 3-若しくは4-ブチルフェニル、2-, 3-若しくは4-ペンチルフェニル、2-, 3-若しくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-, 3-若しくは4-メトキシフェニル、2-, 3-若しくは4-エトキシフェニル、2-, 3-若しくは4-プロポキシフェニル、2-, 3-若しくは4-イソプロポキシフェニル、2-, 3-若しくは4-ブロキシフェニル、2-, 3-若しくは4-(1-エチルプロポキシ)フェニル、2-, 3-若しくは4-(2-エチルプロポキシ)フェニル、2-, 3-若しくは4-メチルチオフェニル、2-, 3-若しくは4-エチルチオフェニル、2-, 3-若しくは4-カルボキシフェニル、2-, 3-若しくは4-メトキシカルボニルフェニル、2-, 3-若しくは4-エトキシカルボニルフェニル、2-, 3-若しくは4-ヒドロキシフェニル、2-, 3-若しくは4-アセチルフェニル、2-, 3-若しくは4-アミノフェニル、2-, 3-若しくは4-メチルアミノフェニル、2-, 3-若しくは4-ジメチルアミノフェニル、2-, 3-若しくは4-シアノフェニル、2-, 3-若しくは4-シクロベンチルフェニル、2-, 3-若しくは4-シクロヘキシルフェニル、2-, 3-若しくは4-ビフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4

ージフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3, 4-ジプロモフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、3-フルオロー-4-メトキシフェニル、4-メチル-2-メトキシフェニル、6-フルオロー-4-メチル-2-メトキシフェニル、5-フルオロインデン-3-イル、5-フルオロインデン-3-イル、5-メチルインデン-3-イル、5-メトキシインデン-3-イル、5-フルオロインデン-2-イル、5-クロロインデン-2-イル、5-メチルインデン-2-イル、5-メトキシインデン-2-イル、5-ヒドロキシインデン-3-イル、5-ニトロインデン-3-イル、5-シクロヘキシリインデン-3-イル、5-フェニルインデン-3-イル、5-フェノキシインデン-3-イル、5-ベンジルオキシインデン-3-イル、5-フェニルチオインデン-3-イル、5-ヒドロキシインデン-2-イル、5-ニトロインデン-2-イル、5-シクロヘキシリインデン-2-イル、5-フェニルインデン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-2-イル、5-メチルナフタレン-2-イル、5-メトキシナフタレン-2-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-フルオロナフタレン-1-イル、5-メチルナフタレン-1-イル、5-メトキシナフタレン-1-イル、5-ヒドロキシナフタレン-2-イル、5-ニトロナフタレン-2-イル、5-シクロヘキシリナフタレン-2-イル、5-フェニルナフタレン-2-イル、5-フェノキシナフタレン-2-イル、5-ベンジルオキシナフタレン-2-イル、5-フェニルチオナフタレン-2-イル、5-ヒドロキシナフタレン-1-イル、5-ニトロナフタレン-1-イル、5-シクロヘキシリナフタレン-1-イル、5-メチルナフタレン-1-イル、5-メトキシナフタレン-1-イル、5-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジトリフルオロメチルフェニル、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、3-アセチルフェニル又は4-アセチルフェニル基である。

【0067】

上記において、R⁴ の定義における「置換基群a及びbから選択される基で1乃至3個置換された複素環基」の具体例としては、例えば、3-, 4-若しくは5-メチルフラン-2-イル、2-, 4-若しくは5-メチルフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-フルオロチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-フルオロフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-ブロモチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-ブロモフラン-3-イル、3-, 4-若しくは5-メチルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-エチルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-エチルチオフェン-3-イル、3-, 4-若しくは5-メトキシチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-メトキシチオフェン-3-イル、3-

—若しくは4-メチルチアゾール-5-イル、3-, 4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-ブロモベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-ブロモベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-メチルベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-フルオロベンゾチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-ヒドロキシフラン-2-イル、2-, 4-若しくは5-ヒドロキシチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-ニトロチオフェン-2-イル、3-, 4-若しくは5-フェニルチオフェン-2-イル、2-, 4-若しくは5-ヒドロキシチオフェン-3-イル、2-, 4-若しくは5-シアノチオフェン-3-イル、1-, 2-若しくは3-ヒドロキシピリジン-4-イル、1-, 2-若しくは3-フェニルピリジン-4-イル基であり、好適には、3-, 4-若しくは5-フルオロチオフェン-2-イル又は2-, 4-若しくは5-フルオロフラン-3-イル基である。

【0068】

式(I)を有する化合物のうち基質となる化合物として特に好適な化合物としては、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール、(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール、及び(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]ブタン-1-オール、(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル}ブタン-1-オールを挙げることができる。

【0069】

本発明の化合物(I)及び化合物(II)には、その薬理学上許容される塩、そのエステルが含まれる。

「その薬理学上許容される塩」とは、本発明の一般式(I)を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができるので、その塩を示す。

【0070】

塩基性の基に基づく塩としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、最も好適には有機酸塩(特に、フマル酸塩、シュウ酸塩若しくはマレイン酸塩)又はハロゲン化水素酸塩(特に、塩酸塩)を挙げることができる。

【0071】

一方、酸性の基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、七オクチルアミ

ン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができ、好適には、アルカリ金属塩(特に、ナトリウム塩)を挙げることができ。

【0072】

一般式(I)及び／又は一般式(II)を有する化合物が、アミノ基を有する場合、アミノ基は保護基を有してもよい。一般式(I)及び／又は一般式(II)を有する化合物が、カルボキシル基を有する場合、カルボキシル基は上記「薬理学上許容される塩」又は薬理学上許容されるエステルでもよい。

【0073】

さらに、一般式(I)及び／又は一般式(II)を有する化合物及びその薬理学上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

【0074】

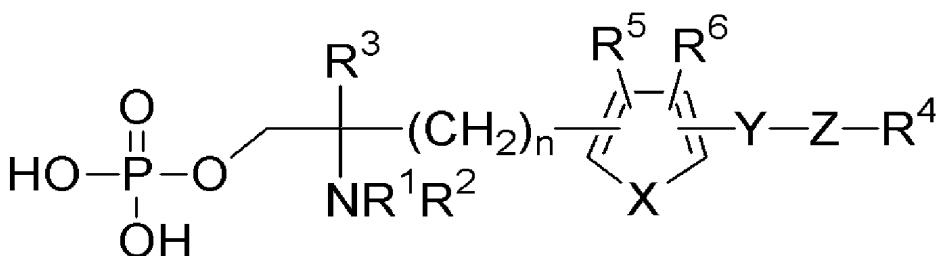
一般式(I)及び／又は一般式(II)を有する化合物及びその薬理学上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子を有するので、光学異性体が存在する。本発明の製造法においては、光学異性体および光学異性体の混合物がすべて单一の式、即ち一般式(I)及び一般式(II)で示されている。従って、一般式(I)及び一般式(II)は光学異性体および光学異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。例えば、一般式(I)及び一般式(II)を有する化合物において、アミノ基-NR¹R²は不斉炭素原子に置換しているが、特にRの絶対配位を有する化合物が好適である。

2. 化合物(I)からの製造物

本発明は上記化合物(I)からシルシネラ属、アブシシア属、ムコール属及びカニングハメラ属等の微生物を用いた微生物変換により、式(II)

【0075】

【化17】



(II)

【0076】

を有するリン酸エステル(式中R¹、R²、R³、R⁴、X、Y及びZは前掲の化合物(I)と同じ。以下、「化合物(II)」ともいう。)を製造する方法に関する。

【0077】

3. 化合物(I)から化合物(II)を製造する方法

本発明の製造方法は、種々の態様で実施することができる。例えば、(a)微生物を培養した培地中で基質である化合物(I)を接触させる方法、(b)微生物を培養した培地から菌体を集め、これに化合物(I)を接触させる方法、(c)菌体から調製された無細

胞抽出物を化合物(I)と接触させる方法等を挙げることができる。以下、さらに詳細に説明する。

【0078】

本発明は、基質となる、化合物(I)を対応する化合物(II)に変換する能力を有する微生物の培養液、培養液上清、菌体、菌体の部分消化物、凍結乾燥菌体、無細胞抽出液またはその產生する酵素を含有する溶液中またはそれらの固定化担体等に、化合物(I)を共存させ、微生物の培養液、培養液上清、菌体、菌体の部分消化物、凍結乾燥菌体、無細胞抽出液またはその產生する酵素を含有する溶液中またはそれらの固定化担体等の作用により化合物(II)へと変換することを特徴とする。

【0079】

(1) 微生物

化合物(I)から化合物(II)を製造するために使用する微生物は、基質となる化合物(I)を対応する化合物(II)に変換する能力を有する微生物であれば、特に菌種の限定ではなく、一般的には糸状菌、細菌、あるいは放線菌から選択される。糸状菌としては、例えばシルシネラ属、アブシジア属、ムコール属、カニングハメラ属、モルティエラ属、フサリウム属、フォーマ属、カエトミウム属等があげられる。細菌としては、例えばスタフィロコッカス属、エッショリシア属、セルロモナス属、シュードモナス属、セラチア属、エンテロコッカス属、バチルス属、ラクトコッカス属、カムピロバクター属、ジモモナス属等があげられる。放線菌としては、例えばストレプトミセス属、ノカルディア属等があげられる。

【0080】

具体的には、シルシネラ属、アブシジア属、ムコール属及びカニングハメラ属等の接合菌類、フサリウム属、フォーマ属等の不完全菌類、カエトミウム属等の子のう菌類等に属する糸状菌が挙げられる。さらに具体的に好適な菌株としては、シルシネラ属およびアブシジア属に属するものがあげられる。特に好適な菌株としては、例えばシルシネラ・ムスカエ(*Circinella muscae*) NBRC 4457、シルシネラ・ムスカエ(*Circinella muscae*) NBRC 6410、シルシネラ・ミノール(*Circinella minor*) NBRC 4454、シルシネラ・ミノール(*Circinella minor*) NBRC 6448、シルシネラ・ムコロイデス(*Circinella mucoroides*) NBRC 4453、シルシネラ・ムコロイデス(*Circinella mucoroides*) NBRC 4455、シルシネラ・ウムベラータ(*Circinella umbellata*) NBRC 4452、シルシネラ・ウムベラータ(*Circinella umbellata*) NBRC 5842、シルシネラ・ウムベラータ(*Circinella umbellata*) NBRC 6413、アブシジア・シリンドロスボラ(*Absidia cylindrospora*) NBRC 4000、アブシジア・グラウカ(*Absidia glauca*) NBRC 4003などが挙げられる。これらの菌株については、竹内 昌男ら編集、「IFO LIST OF CULTURES : MICROORGANISMS」、第11版、財団法人発酵研究所、2001年1月31日に記載されている。また、上記の菌株は(独) 製品評価技術基盤機構生物遺伝資源部門から容易に入手することが出来る。また、シルシネラ・ムスカエ(*Circinella muscae*) NBRC 4457は2003年6月11日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託され、受託番号FERM BP-8398が付与されている。シルシネラ・ミノール(*Circinella minor*) NBRC 6448(同じ菌株はAmerican Type Culture CollectionにATCC 22815でも寄託されている。)は2003年6月11日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託され、受託番号FERM BP-8399が付与されている。アブシジア・シリンドロスボラ(*Absidia cylindrospora*) NBRC 4000は2003年6月11日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託され、受託番号FERM BP-8397が付与されている。シスシネラ・ムコロイデス(*Circinella mucoroides*) NBRC 4453(同じ菌株はAmerican Type Culture CollectionにATCC 11620でも寄託されている。)は2003年6月24日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託され、受託番号FERM BP-8414が付与されている。シルシネ

ラ・ウムベラータ (*Circinella umbellata*) N B R C 6 4 1 3は2 0 0 3年6月2 4日付で、独立行政法人産業技術総合研究所特許生物寄託センターに寄託され、受託番号F E R M B P - 8 4 1 5が付与されている。

【0081】

これらの微生物は他の微生物などの場合と同様に、その性状が変化しやすく、例えば紫外線、エックス線、放射線などの照射、単胞子分離、種々の変異処理、その他の手段で変異させて得られる多くの変異株あるいは自然に得られる突然変異株であっても、実質的には別種とするに足らず、化合物（I）を基質として化合物（II）を生成する性質を有するものは全て本発明に使用し得る。

【0082】

（2）化合物（II）の製造条件

微生物を培養する培地は主として液体培地を用い、炭素源としてグルコース、マルトース、シュークロース、デキストリン、澱粉、アラビノース、キシロース、グリセリン、植物油脂、動物油脂を単独若しくは混合して用いる。窒素源としては大豆粉、綿実粕、グルテンミール、カゼイン、ペプトン、カザミノ酸、酵母エキス、肉エキス、麦芽エキス、コーンスチーピリカ等を単独または混合して用いる。その他生育に必要な、あるいは化合物（II）の生産を促進する有機物及び無機物を必要に応じて添加することができる。

【0083】

培養方法は振盪培養、通気搅拌培養などの好気培養が適している。培養温度は使用する微生物、培養方法により異なるが、通常10乃至50°Cであり、好適には15乃至30°Cであり、特に好適には20乃至25°Cである。

【0084】

培養時間は、使用する微生物、培養方法、培養温度により異なるが、振盪培養開始後式（I）を有する化合物の添加前までは、通常0乃至7日間であり、好適には2乃至5日間である。化合物（I）の添加後は、通常0.5乃至7日間であり、好適には1乃至5日間である。

【0085】

化合物（I）の添加量は、培地1mL当たり10乃至1000μgであり、好適には培地1mL当たり50乃至500μgである。

【0086】

本発明の製造方法では、培養液、培養液上清、菌体、菌体の部分消化物、凍結乾燥菌体、無細胞抽出液、またはその產生する酵素を含有する溶液中またはそれらの固定化担体等のpHを3乃至9、好適には5乃至8、より好適には6乃至7にすることが適している。好適pH条件を得るために塩、アルカリ、緩衝液で調整することが可能であり、好適には菌の生育を阻害しない緩衝液を加えることが望ましく、例えばリン酸緩衝液もしくはトリス緩衝液を用いることができる。好適pH条件を得るために、化合物（I）を添加した培養液にリン酸緩衝液を添加することや、培養菌体をリン酸緩衝液もしくはトリス緩衝液に懸濁し、化合物（I）を添加することも有効である。

【0087】

本発明で用いられる凍結乾燥菌体の調製方法は特に限定されないが、例えば、培養により得られた菌体に、ドライアイスなどで冷却したアセトンを添加し、凍結乾燥処理を行うことで凍結乾燥菌体を得ることができる。このようにして得られた凍結乾燥菌体と化合物（I）を接触させるには、例えば、凍結乾燥菌体をリン酸バッファー等に懸濁させ、化合物（I）を添加する等の方法が用いられる。

【0088】

また、本発明で用いられる無細胞抽出液の調製方法は特に限定されないが、例えば、培養により得られた菌体を水性媒体、例えばリン酸緩衝液やトリス緩衝液に懸濁し、物理的、化学的または生化学的手法を適用し、例えば、磨碎、超音波処理等によって菌体破碎物として、または有機溶媒、界面活性剤、酵素処理等によって、菌体溶解液として得ることができる。このようにして得られた無細胞抽出液と化合物（I）を接触させるには、例え

ば、この無細胞抽出液に直接化合物(II)を添加する等の方法が用いられる。

【0089】

(3) 化合物(II)の単離・精製

これらの反応により製造された化合物(II)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、培養液中の化合物(II)は、適切な溶媒または数種の溶媒の混合物による溶媒抽出、クロマトグラフィー、または適切な溶媒または数種の溶媒の混合物からの再結晶等の、生物学的活性物質の回収および精製に常用される種々の操作法に付すことによって、単離される。

【0090】

例えば、化合物(II)は一般的に培養菌体中および培養液上清中の両方に見出される。したがって、化合物(II)は培養液全体のアセトンまたはメタノール、またはこれらの溶媒の混合物等のような適切な有機溶媒を用いる抽出によって抽出される。

【0091】

また、化合物(II)は吸着剤として、例えば活性炭または吸着用樹脂であるアンバーライトXAD-2、XAD-4(ローム・アンド・ハース社製)やダイヤイオンHP-10、HP-20、CHP-20P、HP-50(三菱化学株式会社製)等を使用したカラムを使用することにより精製できる。化合物(II)は、上記のごとき吸着剤の層を通過させて不純物を吸着させることによって取り除くか、または化合物(II)を吸着させたあと、メタノール水、アセトン水、アセトニトリル水などを用いて溶出させることができる。

【0092】

また、イオン交換クロマトグラフィーとしては例え、陰イオン交換担体としては、DEAE-セルロース(ブラウン社製)、DEAE-セファデックス、DEAE-セファロース、QAE-セファデックス(以上、ファルマシア社製)、DEAE-トヨパールC(東ソー(株)製)、デュオライトA-2(ダイアモンド・シャムロック・ケミカル社製)、アンバーライトIRA-68(ローム・アンド・ハース社製)、ダウエックス1×4、同21K、同SBR-P(ダウ・ケミカル社製)等を挙げることができる。また、陽イオン交換樹脂としては、CM-セルロース(ブラウン社製)、CM-セファデックス、CM-セファロース(以上、ファルマシア社製)、CM-トヨパールC(東ソー(株)製)、デュオライトA-2(ダイアモンド・シャムロック・ケミカル社製)、アンバーライトIRC-50(ローム・アンド・ハース社製)、ダウエックスCCR、同CS-101(ダウ・ケミカル社製)等を挙げることができる。イオン交換カラムによる化合物(II)の精製は、化合物(II)を含む上述の抽出液を陰イオン交換担体、あるいは陽イオン交換担体と接触させ化合物(II)を該担体に吸着させ、夾雑物を除去した後、溶媒系のイオン強度、pH等を変化させることにより化合物(II)を溶出する。

【0093】

このようにして得られた化合物(II)は、さらにシリカゲル、フロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー、セファデックスLH-20(ファルマシア社製)などを用いた分配クロマトグラフィー、および順相、逆相カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー等で精製することができる。

【0094】

3. 化合物(II)を含有する医薬

一般式(II)を有するリン酸エステルは、毒性が低く優れた免疫抑制作用を有し、全身性エリトマトーデス、関節リウマチ、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、ベーチェット病、Crohn病、潰瘍性大腸炎、自己免疫性肝炎、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、多発性硬化症、自己免疫性水疱症、尋常性乾癬、血管炎症群、Wegener肉芽腫、ぶどう膜炎、特発性間質性肺炎、Goodpasture症候群、サルコイドーシス、アレルギー性肉芽腫性血管炎、気管支喘息、心筋炎、心筋症、大動脈炎症候群、心筋梗塞後症候群、原発性肺高血圧症、微小変化型ネフローゼ、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巢状糸球体硬化症、半月体形成性腎炎、重症筋無力症、炎症性ニューロパシー、アトピー

性皮膚炎、慢性光線性皮膚炎、急性多発性関節炎、Sydenham舞蹈病、全身性硬化症、成人発症糖尿病、インスリン依存性糖尿病、若年性糖尿病、アテローム性動脈硬化症、系球体腎炎、尿細管間質性腎炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、劇症肝炎、ウイルス性肝炎、GVHD、各種臓器移植での拒絶反応、接触皮膚炎、敗血症等の自己免疫疾患又はその他免疫関連疾患（特に、自己免疫疾患）、好適には、関節リウマチ、Crohn病、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、インスリン依存性糖尿病又は系球体腎炎の、予防剤若しくは治療剤として有用である。

【0095】

本発明の一般式（II）を有するリン酸エステル、その薬理上許容される塩を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

【0096】

[0097]

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.05mg（好適には、5mg）、上限200mg（好適には、40mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.01mg（好適には、1mg）、上限100mg（好適には、10mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

本発明の製造法で製造される一般式(II)を有する化合物の具体例としては、例えば、下記表1に記載の化合物を挙げることができるが、本発明の製造法は、これらの化合物に限定されるものではない。なお、表1の化合物番号で表される化合物は、XがS、O、N—CH₃の又はCH₂—CH₂の4つの化合物を示す。

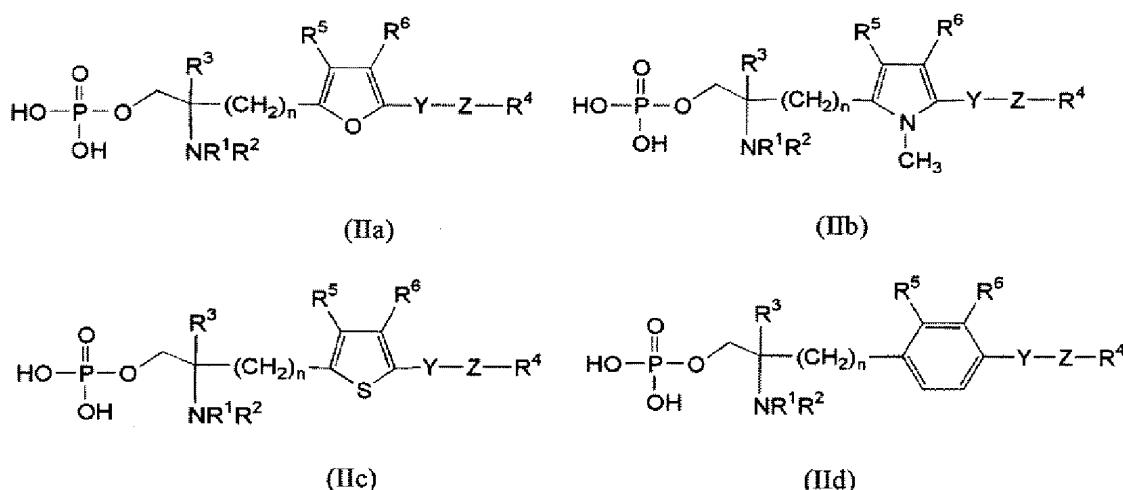
【0098】

表中の略号は以下の通りである。

B u	:	ブチル基
i B u	:	イソブチル基
B z	:	ベンジル基
E t	:	エチル基
c H x	:	シクロヘキシル基
M e	:	メチル基
N p (1)	:	ナフタレン-1-イル基
N p (2)	:	ナフタレン-2-イル基
P h	:	フェニル基
c P n	:	シクロペンチル基
P r	:	プロピル基
i P r	:	イソプロピル基。

【0099】

【化18】



【0100】

(表1)

Compd.	R ¹	R ²	R ³	n	-Y-Z-R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
2	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H
3	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H
4	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H
5	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
6	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H
7	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H
8	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeS-cHx)	H	H
9	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-cHx-cHx)	H	H
10	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Ph-cHx)	H	H

11	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
12	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-F-Ph)	H	H
13	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
14	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Et-Ph)	H	H
15	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
16	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-Ph)	H	H
17	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-Ph)	H	H
18	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-MeS-Ph)	H	H
19	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-cHx-Ph)	H	H
20	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -(4-Ph-Ph)	H	H
21	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
22	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
23	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
24	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
25	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
26	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
27	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
28	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-cHx)	H	H
29	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-cHx)	H	H
30	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-cHx)	H	H
31	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
32	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
33	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
34	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
35	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
36	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
37	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
38	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)	H	H
39	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)	H	H
40	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-Ph)	H	H
41	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cPn	H	H
42	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
43	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	Me	H
44	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	Me
45	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	F	H
46	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -cHx	H	F
47	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-cHx)	H	H
48	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
49	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Cl-cHx)	H	H
50	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-cHx)	H	H
51	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-cHx)	H	H
52	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
53	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-cHx)	H	H
54	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
55	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-cHx)	H	H
56	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-cHx)	H	H
57	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-cHx)	H	H
58	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-cHx)	H	H
59	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-cHx)	H	H
60	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H

61	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
62	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-cHx)	H	H
63	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
64	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-cHx)	H	H
65	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
66	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-cHx)	H	H
67	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-cHx)	H	H
68	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-cHx)	H	H
69	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-cHx)	H	H
70	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
71	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
72	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuO-cHx)	H	H
73	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-cHx)	H	H
74	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeS-cHx)	H	H
75	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeS-cHx)	H	H
76	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtS-cHx)	H	H
77	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtS-cHx)	H	H
78	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrS-cHx)	H	H
79	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrS-cHx)	H	H
80	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrS-cHx)	H	H
81	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrS-cHx)	H	H
82	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
83	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[4-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
84	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuS-cHx)	H	H
85	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuS-cHx)	H	H
86	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-cHx-cHx)	H	H
87	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-cHx)	H	H
88	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Ph-cHx)	H	H
89	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-cHx)	H	H
90	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
91	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
92	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
93	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
94	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	Me	H
95	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	Me
96	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	F	H
97	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Ph	H	F
98	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-F-Ph)	H	H
99	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
100	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-C1-Ph)	H	H
101	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Br-Ph)	H	H
102	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Me-Ph)	H	H
103	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
104	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Et-Ph)	H	H
105	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
106	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Pr-Ph)	H	H
107	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Pr-Ph)	H	H
108	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPr-Ph)	H	H
109	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPr-Ph)	H	H
110	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Bu-Ph)	H	H

111	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Bu-Ph)	H	H
112	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
113	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
114	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeO-Ph)	H	H
115	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
116	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtO-Ph)	H	H
117	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
118	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrO-Ph)	H	H
119	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrO-Ph)	H	H
120	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrO-Ph)	H	H
121	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrO-Ph)	H	H
122	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
123	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-(2-Et-PrO)-Ph)	H	H
124	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuO-Ph)	H	H
125	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuO-Ph)	H	H
126	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-MeS-Ph)	H	H
127	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-MeS-Ph)	H	H
128	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-EtS-Ph)	H	H
129	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-EtS-Ph)	H	H
130	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-PrS-Ph)	H	H
131	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-PrS-Ph)	H	H
132	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iPrS-Ph)	H	H
133	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iPrS-Ph)	H	H
134	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -[3-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
135	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-(2-Et-PrS)-Ph)	H	H
136	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-iBuS-Ph)	H	H
137	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-iBuS-Ph)	H	H
138	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-cHx-Ph)	H	H
139	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-Ph)	H	H
140	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3-Ph-Ph)	H	H
141	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-Ph)	H	H
142	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
143	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
144	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
145	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Np(1)	H	H
146	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -Np(2)	H	H
147	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cPn	H	H
148	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
149	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	Me	H
150	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	Me
151	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	F	H
152	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -cHx	H	F
153	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-cHx)	H	H
154	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-cHx)	H	H
155	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-C1-cHx)	H	H
156	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-cHx)	H	H
157	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Me-cHx)	H	H
158	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-cHx)	H	H
159	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-cHx)	H	H
160	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-cHx)	H	H

161	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-cHx)	H	H
162	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-cHx)	H	H
163	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-cHx)	H	H
164	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-cHx)	H	H
165	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-cHx)	H	H
166	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
167	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
168	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-cHx)	H	H
169	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-cHx)	H	H
170	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-cHx)	H	H
171	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-cHx)	H	H
172	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-cHx)	H	H
173	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-cHx)	H	H
174	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-cHx)	H	H
175	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-cHx)	H	H
176	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
177	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
178	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-cHx)	H	H
179	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-cHx)	H	H
180	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeS-cHx)	H	H
181	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeS-cHx)	H	H
182	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtS-cHx)	H	H
183	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtS-cHx)	H	H
184	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrS-cHx)	H	H
185	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrS-cHx)	H	H
186	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrS-cHx)	H	H
187	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrS-cHx)	H	H
188	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-(2-Et-PrS)-cHx)	H	H
189	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-(2-Et-PrS)-cHx)	H	H
190	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuS-cHx)	H	H
191	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuS-cHx)	H	H
192	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-cHx-cHx)	H	H
193	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-cHx)	H	H
194	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Ph-cHx)	H	H
195	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-cHx)	H	H
196	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
197	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
198	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
199	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
200	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	Me	H
201	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	Me
202	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	F	H
203	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Ph	H	F
204	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-F-Ph)	H	H
205	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H
206	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-C1-Ph)	H	H
207	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Br-Ph)	H	H
208	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Me-Ph)	H	H
209	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
210	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Et-Ph)	H	H

211	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
212	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Pr-Ph)	H	H
213	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Pr-Ph)	H	H
214	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPr-Ph)	H	H
215	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPr-Ph)	H	H
216	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Bu-Ph)	H	H
217	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Bu-Ph)	H	H
218	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
219	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
220	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeO-Ph)	H	H
221	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H
222	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtO-Ph)	H	H
223	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H
224	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrO-Ph)	H	H
225	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrO-Ph)	H	H
226	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrO-Ph)	H	H
227	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrO-Ph)	H	H
228	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
229	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
230	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuO-Ph)	H	H
231	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuO-Ph)	H	H
232	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-MeS-Ph)	H	H
233	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-MeS-Ph)	H	H
234	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-EtS-Ph)	H	H
235	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-EtS-Ph)	H	H
236	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-PrS-Ph)	H	H
237	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-PrS-Ph)	H	H
238	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iPrS-Ph)	H	H
239	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iPrS-Ph)	H	H
240	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[3-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
241	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -[4-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
242	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-iBuS-Ph)	H	H
243	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-iBuS-Ph)	H	H
244	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-cHx-Ph)	H	H
245	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-Ph)	H	H
246	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3-Ph-Ph)	H	H
247	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-Ph)	H	H
248	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
249	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
250	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
251	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(1)	H	H
252	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -Np(2)	H	H
253	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
254	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-cHx)	H	H
255	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-cHx)	H	H
256	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-cHx)	H	H
257	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
258	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-cHx)	H	H
259	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-cHx)	H	H
260	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeS-cHx)	H	H

261	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-cHx-cHx)	H	H
262	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Ph-cHx)	H	H
263	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
264	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-F-Ph)	H	H
265	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Me-Ph)	H	H
266	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Et-Ph)	H	H
267	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
268	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeO-Ph)	H	H
269	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-EtO-Ph)	H	H
270	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-MeS-Ph)	H	H
271	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-cHx-Ph)	H	H
272	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₇ -(4-Ph-Ph)	H	H
273	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H
274	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H
275	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-cHx)	H	H
276	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H
277	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
278	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
279	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
280	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeS-cHx)	H	H
281	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-cHx)	H	H
282	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-cHx)	H	H
283	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H
284	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H
285	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H
286	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H
287	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
288	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
289	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
290	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeS-Ph)	H	H
291	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-Ph)	H	H
292	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-Ph)	H	H
293	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cPn	H	H
294	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	H
295	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	Me	H
296	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	Me
297	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	F	H
298	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-cHx	H	F
299	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-cHx)	H	H
300	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-cHx)	H	H
301	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-C1-cHx)	H	H
302	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-cHx)	H	H
303	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-cHx)	H	H
304	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-cHx)	H	H
305	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-cHx)	H	H
306	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-cHx)	H	H
307	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-cHx)	H	H
308	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-cHx)	H	H
309	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPr-cHx)	H	H
310	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Bu-cHx)	H	H

311	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Bu-cHx)	H	H
312	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H
313	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
314	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-cHx)	H	H
315	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
316	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtO-cHx)	H	H
317	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
318	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrO-cHx)	H	H
319	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrO-cHx)	H	H
320	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPrO-cHx)	H	H
321	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H
322	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
323	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
324	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H
325	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H
326	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeS-cHx)	H	H
327	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeS-cHx)	H	H
328	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-EtS-cHx)	H	H
329	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtS-cHx)	H	H
330	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-PrS-cHx)	H	H
331	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-PrS-cHx)	H	H
332	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPrS-cHx)	H	H
333	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iPrS-cHx)	H	H
334	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[3-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
335	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-[4-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
336	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iBuS-cHx)	H	H
337	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-iBuS-cHx)	H	H
338	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-cHx-cHx)	H	H
339	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-cHx-cHx)	H	H
340	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Ph-cHx)	H	H
341	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Ph-cHx)	H	H
342	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
343	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
344	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
345	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	H
346	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	Me	H
347	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	Me
348	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	F	H
349	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-Ph	H	F
350	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-F-Ph)	H	H
351	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	H	H
352	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Cl-Ph)	H	H
353	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Br-Ph)	H	H
354	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-Ph)	H	H
355	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-Ph)	H	H
356	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Et-Ph)	H	H
357	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-Ph)	H	H
358	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-Pr-Ph)	H	H
359	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(4-Pr-Ph)	H	H
360	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -O-(3-iPr-Ph)	H	H

361	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{iPr}-\text{Ph})$	H	H
362	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{Bu}-\text{Ph})$	H	H
363	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{Bu}-\text{Ph})$	H	H
364	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{CF}_3-\text{Ph})$	H	H
365	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{CF}_3-\text{Ph})$	H	H
366	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{MeO}-\text{Ph})$	H	H
367	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{MeO}-\text{Ph})$	H	H
368	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{EtO}-\text{Ph})$	H	H
369	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{EtO}-\text{Ph})$	H	H
370	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{PrO}-\text{Ph})$	H	H
371	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{PrO}-\text{Ph})$	H	H
372	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{iPrO}-\text{Ph})$	H	H
373	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{iPrO}-\text{Ph})$	H	H
374	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-(2-\text{Et}-\text{PrO})-\text{Ph})$	H	H
375	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-(2-\text{Et}-\text{PrO})-\text{Ph})$	H	H
376	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{iBuO}-\text{Ph})$	H	H
377	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{iBuO}-\text{Ph})$	H	H
378	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{MeS}-\text{Ph})$	H	H
379	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{MeS}-\text{Ph})$	H	H
380	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{EtS}-\text{Ph})$	H	H
381	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{EtS}-\text{Ph})$	H	H
382	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{PrS}-\text{Ph})$	H	H
383	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{PrS}-\text{Ph})$	H	H
384	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{iPrS}-\text{Ph})$	H	H
385	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{iPrS}-\text{Ph})$	H	H
386	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-(2-\text{Et}-\text{PrS})-\text{Ph})$	H	H
387	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-(2-\text{Et}-\text{PrS})-\text{Ph})$	H	H
388	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{iBuS}-\text{Ph})$	H	H
389	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{iBuS}-\text{Ph})$	H	H
390	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{cHx}-\text{Ph})$	H	H
391	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{cHx}-\text{Ph})$	H	H
392	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3-\text{Ph}-\text{Ph})$	H	H
393	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(4-\text{Ph}-\text{Ph})$	H	H
394	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(2,4-\text{diMe}-\text{Ph})$	H	H
395	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3,4-\text{diMe}-\text{Ph})$	H	H
396	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-(3,5-\text{diMe}-\text{Ph})$	H	H
397	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{cHx}$	H	H
398	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{Ph}$	H	H
399	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{cHx}$	H	H
400	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{Ph}$	H	H
401	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-\text{cHx}$	H	H
402	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{F}-\text{cHx})$	H	H
403	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{Me}-\text{cHx})$	H	H
404	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{Et}-\text{cHx})$	H	H
405	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{CF}_3-\text{cHx})$	H	H
406	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{MeO}-\text{cHx})$	H	H
407	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{EtO}-\text{cHx})$	H	H
408	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{MeS}-\text{cHx})$	H	H
409	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{cHx}-\text{cHx})$	H	H
410	H	H	Me	2	$-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_2-(4-\text{Ph}-\text{cHx})$	H	H

411	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H
412	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
413	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
414	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
415	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
416	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
417	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
418	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-MeS-Ph)	H	H
419	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
420	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
421	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cPn	H	H
422	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H
423	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	Me	H
424	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	Me
425	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	F	H
426	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	F
427	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H
428	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
429	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-C1-cHx)	H	H
430	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H
431	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H
432	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
433	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H
434	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
435	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H
436	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H
437	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H
438	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H
439	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H
440	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
441	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
442	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H
443	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
444	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H
445	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
446	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H
447	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H
448	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H
449	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H
450	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
451	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
452	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H
453	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H
454	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeS-cHx)	H	H
455	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeS-cHx)	H	H
456	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtS-cHx)	H	H
457	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtS-cHx)	H	H
458	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrS-cHx)	H	H
459	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrS-cHx)	H	H
460	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrS-cHx)	H	H

461	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrS-chx)	H	H
462	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrS)-chx]	H	H
463	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrS)-chx]	H	H
464	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuS-chx)	H	H
465	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuS-chx)	H	H
466	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-chx-chx)	H	H
467	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-chx-chx)	H	H
468	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Ph-chx)	H	H
469	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Ph-chx)	H	H
470	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-chx)	H	H
471	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-chx)	H	H
472	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-chx)	H	H
473	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H
474	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	Me	H
475	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	Me
476	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	F	H
477	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	F
478	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H
479	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
480	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
481	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H
482	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
483	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
484	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H
485	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
486	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H
487	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H
488	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H
489	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H
490	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H
491	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H
492	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
493	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
494	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
495	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
496	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H
497	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
498	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H
499	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H
500	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H
501	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H
502	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
503	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
504	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H
505	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H
506	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-MeS-Ph)	H	H
507	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-MeS-Ph)	H	H
508	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-EtS-Ph)	H	H
509	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-EtS-Ph)	H	H
510	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-PrS-Ph)	H	H

511	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-PrS-Ph)	H	H
512	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iPrS-Ph)	H	H
513	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iPrS-Ph)	H	H
514	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
515	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
516	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-iBuS-Ph)	H	H
517	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-iBuS-Ph)	H	H
518	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-cHx-Ph)	H	H
519	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
520	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3-Ph-Ph)	H	H
521	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
522	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
523	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
524	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
525	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -cHx	H	H
526	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₅ -OCH ₂ -Ph	H	H
527	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -cHx	H	H
528	H	H	Me	2	-(CH ₂) ₆ -OCH ₂ -Ph	H	H
529	H	H	Me	2	-C≡C-cHx	H	H
530	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-cHx)	H	H
531	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-cHx)	H	H
532	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Et-cHx)	H	H
533	H	H	Me	2	-C≡C-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
534	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-cHx)	H	H
535	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-cHx)	H	H
536	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeS-cHx)	H	H
537	H	H	Me	2	-C≡C-(4-cHx-cHx)	H	H
538	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Ph-cHx)	H	H
539	H	H	Me	2	-C≡C-Ph	H	H
540	H	H	Me	2	-C≡C-(4-F-Ph)	H	H
541	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Me-Ph)	H	H
542	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Pr-Ph)	H	H
543	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Bu-Ph)	H	H
544	H	H	Me	2	-C≡C-(4-MeO-Ph)	H	H
545	H	H	Me	2	-C≡C-(4-EtO-Ph)	H	H
546	H	H	Me	2	-C≡C-(4-PrO-Ph)	H	H
547	H	H	Me	2	-C≡C-(4-cHx-Ph)	H	H
548	H	H	Me	2	-C≡C-(4-Ph-Ph)	H	H
549	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
550	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-cHx)	H	H
551	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
552	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
553	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
554	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
555	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
556	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeS-cHx)	H	H
557	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-cHx-cHx)	H	H
558	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Ph-cHx)	H	H
559	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
560	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-F-Ph)	H	H

561	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
562	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
563	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
564	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
565	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
566	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-MeS-Ph)	H	H
567	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
568	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
569	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cPn	H	H
570	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
571	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	Me	H
572	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	Me
573	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	F	H
574	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -cHx	H	F
575	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-F-cHx)	H	H
576	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-F-cHx)	H	H
577	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Cl-cHx)	H	H
578	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Br-cHx)	H	H
579	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Me-cHx)	H	H
580	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Me-cHx)	H	H
581	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Et-cHx)	H	H
582	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Et-cHx)	H	H
583	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Pr-cHx)	H	H
584	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Pr-cHx)	H	H
585	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPr-cHx)	H	H
586	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Bu-cHx)	H	H
587	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Bu-cHx)	H	H
588	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
589	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
590	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeO-cHx)	H	H
591	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeO-cHx)	H	H
592	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtO-cHx)	H	H
593	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtO-cHx)	H	H
594	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrO-cHx)	H	H
595	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrO-cHx)	H	H
596	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrO-cHx)	H	H
597	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrO-cHx)	H	H
598	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
599	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-(2-Et-PrO)-cHx)	H	H
600	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuO-cHx)	H	H
601	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuO-cHx)	H	H
602	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-MeS-cHx)	H	H
603	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-MeS-cHx)	H	H
604	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-EtS-cHx)	H	H
605	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-EtS-cHx)	H	H
606	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-PrS-cHx)	H	H
607	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-PrS-cHx)	H	H
608	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iPrS-cHx)	H	H
609	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrS-cHx)	H	H
610	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-(2-Et-PrS)-cHx)	H	H

611	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-[4-(2-Et-PrS)-cHx]$	H	H
612	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-iBuS-cHx)$	H	H
613	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-iBuS-cHx)$	H	H
614	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-cHx-cHx)$	H	H
615	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-cHx-cHx)$	H	H
616	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-Ph-cHx)$	H	H
617	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Ph-cHx)$	H	H
618	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(2,4-diMe-cHx)$	H	H
619	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3,4-diMe-cHx)$	H	H
620	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3,5-diMe-cHx)$	H	H
621	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-Ph$	H	H
622	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-Ph$	Me	H
623	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-Ph$	H	Me
624	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-Ph$	F	H
625	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-Ph$	H	F
626	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-F-Ph)$	H	H
627	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-F-Ph)$	H	H
628	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-C1-Ph)$	H	H
629	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Br-Ph)$	H	H
630	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-Me-Ph)$	H	H
631	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Me-Ph)$	H	H
632	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-Et-Ph)$	H	H
633	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Et-Ph)$	H	H
634	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-Pr-Ph)$	H	H
635	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Pr-Ph)$	H	H
636	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-iPr-Ph)$	H	H
637	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-iPr-Ph)$	H	H
638	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-Bu-Ph)$	H	H
639	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-Bu-Ph)$	H	H
640	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-CF_3-Ph)$	H	H
641	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-CF_3-Ph)$	H	H
642	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-MeO-Ph)$	H	H
643	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-MeO-Ph)$	H	H
644	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-EtO-Ph)$	H	H
645	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-EtO-Ph)$	H	H
646	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-PrO-Ph)$	H	H
647	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-PrO-Ph)$	H	H
648	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-iPrO-Ph)$	H	H
649	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-iPrO-Ph)$	H	H
650	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-[3-(2-Et-PrO)-Ph]$	H	H
651	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-[4-(2-Et-PrO)-Ph]$	H	H
652	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-iBuO-Ph)$	H	H
653	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-iBuO-Ph)$	H	H
654	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-MeS-Ph)$	H	H
655	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-MeS-Ph)$	H	H
656	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-EtS-Ph)$	H	H
657	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-EtS-Ph)$	H	H
658	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-PrS-Ph)$	H	H
659	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(4-PrS-Ph)$	H	H
660	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3-(3-iPrS-Ph)$	H	H

661	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iPrS-Ph)	H	H
662	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[3-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
663	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -[4-(2-Et-PrS)-Ph]	H	H
664	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-iBuS-Ph)	H	H
665	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-iBuS-Ph)	H	H
666	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-cHx-Ph)	H	H
667	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-cHx-Ph)	H	H
668	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3-Ph-Ph)	H	H
669	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(4-Ph-Ph)	H	H
670	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
671	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
672	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
673	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(1)	H	H
674	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -Np(2)	H	H
675	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cPn	H	H
676	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
677	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	Me	H
678	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	Me
679	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	F	H
680	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -cHx	H	F
681	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-cHx)	H	H
682	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
683	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-C1-cHx)	H	H
684	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-cHx)	H	H
685	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-cHx)	H	H
686	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
687	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-cHx)	H	H
688	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-cHx)	H	H
689	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-cHx)	H	H
690	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-cHx)	H	H
691	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-cHx)	H	H
692	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-cHx)	H	H
693	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-cHx)	H	H
694	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
695	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
696	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-cHx)	H	H
697	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
698	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-cHx)	H	H
699	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
700	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-cHx)	H	H
701	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-cHx)	H	H
702	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-cHx)	H	H
703	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-cHx)	H	H
704	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
705	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-cHx]	H	H
706	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-cHx)	H	H
707	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-cHx)	H	H
708	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeS-cHx)	H	H
709	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-cHx)	H	H
710	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtS-cHx)	H	H

711	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtS-cHx)	H	H
712	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrS-cHx)	H	H
713	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrS-cHx)	H	H
714	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrS-cHx)	H	H
715	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrS-cHx)	H	H
716	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
717	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrS)-cHx]	H	H
718	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuS-cHx)	H	H
719	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuS-cHx)	H	H
720	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-cHx-cHx)	H	H
721	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-cHx)	H	H
722	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Ph-cHx)	H	H
723	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-cHx)	H	H
724	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
725	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
726	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
727	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
728	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
729	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	Me
730	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	F	H
731	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -Ph	H	F
732	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-F-Ph)	H	H
733	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
734	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-C1-Ph)	H	H
735	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Br-Ph)	H	H
736	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
737	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
738	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Et-Ph)	H	H
739	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
740	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Pr-Ph)	H	H
741	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Pr-Ph)	H	H
742	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPr-Ph)	H	H
743	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPr-Ph)	H	H
744	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-Bu-Ph)	H	H
745	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-Bu-Ph)	H	H
746	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
747	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
748	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
749	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
750	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-EtO-Ph)	H	H
751	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
752	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-PrO-Ph)	H	H
753	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-PrO-Ph)	H	H
754	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iPrO-Ph)	H	H
755	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iPrO-Ph)	H	H
756	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
757	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -[4-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
758	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-iBuO-Ph)	H	H
759	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(4-iBuO-Ph)	H	H
760	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -(3-MeS-Ph)	H	H

761	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-MeS-Ph)$	H	H
762	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-EtS-Ph)$	H	H
763	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-EtS-Ph)$	H	H
764	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-PrS-Ph)$	H	H
765	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-PrS-Ph)$	H	H
766	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-iPrS-Ph)$	H	H
767	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-iPrS-Ph)$	H	H
768	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-[3-(2-Et-PrS)-Ph]$	H	H
769	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-[4-(2-Et-PrS)-Ph]$	H	H
770	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-iBuS-Ph)$	H	H
771	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-iBuS-Ph)$	H	H
772	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-cHx-Ph)$	H	H
773	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-cHx-Ph)$	H	H
774	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3-Ph-Ph)$	H	H
775	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(4-Ph-Ph)$	H	H
776	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(2,4-diMe-Ph)$	H	H
777	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3,4-diMe-Ph)$	H	H
778	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-(3,5-diMe-Ph)$	H	H
779	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-Np(1)$	H	H
780	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4-Np(2)$	H	H
781	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-cHx$	H	H
782	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-F-cHx)$	H	H
783	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Me-cHx)$	H	H
784	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Et-cHx)$	H	H
785	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-CF_3-cHx)$	H	H
786	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-MeO-cHx)$	H	H
787	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-EtO-cHx)$	H	H
788	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-MeS-cHx)$	H	H
789	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-cHx-cHx)$	H	H
790	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Ph-cHx)$	H	H
791	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-Ph$	H	H
792	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-F-Ph)$	H	H
793	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Me-Ph)$	H	H
794	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Et-Ph)$	H	H
795	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-CF_3-Ph)$	H	H
796	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-MeO-Ph)$	H	H
797	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-EtO-Ph)$	H	H
798	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-MeS-Ph)$	H	H
799	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-cHx-Ph)$	H	H
800	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_5-(4-Ph-Ph)$	H	H
801	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-cHx$	H	H
802	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-F-cHx)$	H	H
803	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-Me-cHx)$	H	H
804	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-Et-cHx)$	H	H
805	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-CF_3-cHx)$	H	H
806	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-MeO-cHx)$	H	H
807	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-EtO-cHx)$	H	H
808	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-MeS-cHx)$	H	H
809	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-cHx-cHx)$	H	H
810	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_6-(4-Ph-cHx)$	H	H

811	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
812	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-F-Ph)	H	H
813	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Me-Ph)	H	H
814	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Et-Ph)	H	H
815	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
816	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeO-Ph)	H	H
817	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-EtO-Ph)	H	H
818	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-MeS-Ph)	H	H
819	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-cHx-Ph)	H	H
820	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₆ -(4-Ph-Ph)	H	H
821	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-cHx	H	H
822	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H
823	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H
824	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H
825	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
826	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
827	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
828	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeS-cHx)	H	H
829	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-cHx)	H	H
830	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-cHx)	H	H
831	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-Ph	H	H
832	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H
833	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H
834	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H
835	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
836	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
837	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
838	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-MeS-Ph)	H	H
839	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-cHx-Ph)	H	H
840	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -O-(4-Ph-Ph)	H	H
841	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cPn	H	H
842	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	H
843	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	Me	H
844	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	Me
845	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	F	H
846	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-cHx	H	F
847	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-F-cHx)	H	H
848	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-F-cHx)	H	H
849	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-C1-cHx)	H	H
850	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Br-cHx)	H	H
851	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Me-cHx)	H	H
852	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Me-cHx)	H	H
853	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Et-cHx)	H	H
854	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Et-cHx)	H	H
855	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Pr-cHx)	H	H
856	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Pr-cHx)	H	H
857	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-iPr-cHx)	H	H
858	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-Bu-cHx)	H	H
859	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(4-Bu-cHx)	H	H
860	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H

861	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-CF_3-chx)$	H	H
862	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-MeO-chx)$	H	H
863	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-MeO-chx)$	H	H
864	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-EtO-chx)$	H	H
865	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-EtO-chx)$	H	H
866	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-PrO-chx)$	H	H
867	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-PrO-chx)$	H	H
868	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iPrO-chx)$	H	H
869	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iPrO-chx)$	H	H
870	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[3-(2-Et-PrO)-chx]$	H	H
871	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[4-(2-Et-PrO)-chx]$	H	H
872	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iBuO-chx)$	H	H
873	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iBuO-chx)$	H	H
874	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-MeS-chx)$	H	H
875	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-MeS-chx)$	H	H
876	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-EtS-chx)$	H	H
877	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-EtS-chx)$	H	H
878	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-PrS-chx)$	H	H
879	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-PrS-chx)$	H	H
880	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iPrS-chx)$	H	H
881	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iPrS-chx)$	H	H
882	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[3-(2-Et-PrS)-chx]$	H	H
883	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[4-(2-Et-PrS)-chx]$	H	H
884	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iBuS-chx)$	H	H
885	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iBuS-chx)$	H	H
886	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-chx-chx)$	H	H
887	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-chx-chx)$	H	H
888	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Ph-chx)$	H	H
889	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Ph-chx)$	H	H
890	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(2,4-diMe-chx)$	H	H
891	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3,4-diMe-chx)$	H	H
892	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3,5-diMe-chx)$	H	H
893	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-Ph$	H	H
894	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-Ph$	Me	H
895	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-Ph$	H	Me
896	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-Ph$	F	H
897	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-Ph$	H	F
898	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-F-Ph)$	H	H
899	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-F-Ph)$	H	H
900	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-C1-Ph)$	H	H
901	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Br-Ph)$	H	H
902	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Me-Ph)$	H	H
903	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Me-Ph)$	H	H
904	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Et-Ph)$	H	H
905	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Et-Ph)$	H	H
906	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Pr-Ph)$	H	H
907	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Pr-Ph)$	H	H
908	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iPr-Ph)$	H	H
909	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iPr-Ph)$	H	H
910	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Bu-Ph)$	H	H

911	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Bu-Ph)$	H	H
912	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-CF_3-Ph)$	H	H
913	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-CF_3-Ph)$	H	H
914	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-MeO-Ph)$	H	H
915	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-MeO-Ph)$	H	H
916	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-EtO-Ph)$	H	H
917	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-EtO-Ph)$	H	H
918	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-PrO-Ph)$	H	H
919	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-PrO-Ph)$	H	H
920	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iPrO-Ph)$	H	H
921	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iPrO-Ph)$	H	H
922	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]$	H	H
923	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[4-(2-Et-PrO)-Ph]$	H	H
924	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iBuO-Ph)$	H	H
925	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iBuO-Ph)$	H	H
926	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-MeS-Ph)$	H	H
927	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-MeS-Ph)$	H	H
928	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-EtS-Ph)$	H	H
929	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-EtS-Ph)$	H	H
930	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-PrS-Ph)$	H	H
931	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-PrS-Ph)$	H	H
932	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iPrS-Ph)$	H	H
933	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iPrS-Ph)$	H	H
934	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[3-(2-Et-PrS)-Ph]$	H	H
935	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-[4-(2-Et-PrS)-Ph]$	H	H
936	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-iBuS-Ph)$	H	H
937	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-iBuS-Ph)$	H	H
938	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-cHx-Ph)$	H	H
939	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-cHx-Ph)$	H	H
940	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3-Ph-Ph)$	H	H
941	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(4-Ph-Ph)$	H	H
942	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(2,4-diMe-Ph)$	H	H
943	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3,4-diMe-Ph)$	H	H
944	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_2O-(3,5-diMe-Ph)$	H	H
945	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3O-cHx$	H	H
946	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_3O-Ph$	H	H
947	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4O-cHx$	H	H
948	H	H	Me	2	$-C\equiv C-(CH_2)_4O-Ph$	H	H
949	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-cHx$	H	H
950	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-F-cHx)$	H	H
951	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-Me-cHx)$	H	H
952	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-Et-cHx)$	H	H
953	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-CF_3-cHx)$	H	H
954	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-MeO-cHx)$	H	H
955	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-EtO-cHx)$	H	H
956	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-MeS-cHx)$	H	H
957	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-cHx-cHx)$	H	H
958	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-Ph-cHx)$	H	H
959	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-Ph$	H	H
960	H	H	Me	2	$-C\equiv C-CH_2-OCH_2-(4-F-Ph)$	H	H

961	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
962	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
963	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
964	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
965	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
966	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-MeS-Ph)	H	H
967	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
968	H	H	Me	2	-C≡C-CH ₂ -OCH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
969	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cPn	H	H
970	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	H
971	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	Me	H
972	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	Me
973	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	F	H
974	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -cHx	H	F
975	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-cHx)	H	H
976	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-cHx)	H	H
977	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-cHx)	H	H
978	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-cHx)	H	H
979	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-cHx)	H	H
980	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-cHx)	H	H
981	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-cHx)	H	H
982	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-cHx)	H	H
983	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-cHx)	H	H
984	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-cHx)	H	H
985	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-cHx)	H	H
986	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-cHx)	H	H
987	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-cHx)	H	H
988	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -cHx)	H	H
989	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
990	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-cHx)	H	H
991	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-cHx)	H	H
992	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-cHx)	H	H
993	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-cHx)	H	H
994	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-cHx)	H	H
995	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-cHx)	H	H
996	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-cHx)	H	H
997	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-cHx)	H	H
998	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-(2-Et-PrO)cHx)	H	H
999	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-(2-Et-PrO)cHx)	H	H
1000	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-cHx)	H	H
1001	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-cHx)	H	H
1002	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeS-cHx)	H	H
1003	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeS-cHx)	H	H
1004	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtS-cHx)	H	H
1005	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtS-cHx)	H	H
1006	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrS-cHx)	H	H
1007	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrS-cHx)	H	H
1008	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrS-cHx)	H	H
1009	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrS-cHx)	H	H
1010	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-(2-Et-PrS)cHx)	H	H

1011	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrS)cHx]	H	H
1012	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuS-cHx)	H	H
1013	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuS-cHx)	H	H
1014	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-cHx-cHx)	H	H
1015	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-cHx-cHx)	H	H
1016	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Ph-cHx)	H	H
1017	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Ph-cHx)	H	H
1018	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-cHx)	H	H
1019	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-cHx)	H	H
1020	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-cHx)	H	H
1021	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	H
1022	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	Me	H
1023	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	Me
1024	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	F	H
1025	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -Ph	H	F
1026	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-F-Ph)	H	H
1027	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-F-Ph)	H	H
1028	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Cl-Ph)	H	H
1029	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Br-Ph)	H	H
1030	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Me-Ph)	H	H
1031	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Me-Ph)	H	H
1032	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Et-Ph)	H	H
1033	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Et-Ph)	H	H
1034	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Pr-Ph)	H	H
1035	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Pr-Ph)	H	H
1036	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPr-Ph)	H	H
1037	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPr-Ph)	H	H
1038	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Bu-Ph)	H	H
1039	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Bu-Ph)	H	H
1040	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1041	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1042	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeO-Ph)	H	H
1043	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeO-Ph)	H	H
1044	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtO-Ph)	H	H
1045	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtO-Ph)	H	H
1046	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrO-Ph)	H	H
1047	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrO-Ph)	H	H
1048	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrO-Ph)	H	H
1049	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrO-Ph)	H	H
1050	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-(2-Et-PrO)Ph)	H	H
1051	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-(2-Et-PrO)Ph)	H	H
1052	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuO-Ph)	H	H
1053	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuO-Ph)	H	H
1054	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-MeS-Ph)	H	H
1055	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-MeS-Ph)	H	H
1056	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-EtS-Ph)	H	H
1057	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-EtS-Ph)	H	H
1058	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-PrS-Ph)	H	H
1059	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-PrS-Ph)	H	H
1060	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iPrS-Ph)	H	H

1061	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iPrS-Ph)	H	H
1062	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[3-(2-Et-PrS)Ph]	H	H
1063	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -[4-(2-Et-PrS)Ph]	H	H
1064	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-iBuS-Ph)	H	H
1065	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-iBuS-Ph)	H	H
1066	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-cHx-Ph)	H	H
1067	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
1068	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3-Ph-Ph)	H	H
1069	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
1070	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(2,4-diMe-Ph)	H	H
1071	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,4-diMe-Ph)	H	H
1072	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₂ -OCH ₂ -(3,5-diMe-Ph)	H	H
1073	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -cHx	H	H
1074	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₃ -OCH ₂ -Ph	H	H
1075	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -cHx	H	H
1076	H	H	Me	2	-C≡C-(CH ₂) ₄ -OCH ₂ -Ph	H	H
1077	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-cHx-Ph)	H	H
1078	H	H	Me	2	-CO-CH ₂ -(4-Ph-Ph)	H	H
1079	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -cHx	H	H
1080	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -Ph	H	H
1081	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -cHx	H	H
1082	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -Ph	H	H
1083	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -cHx	H	H
1084	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-cHx)	H	H
1085	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-cHx)	H	H
1086	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -(4-Me-Ph)	H	H
1087	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1088	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-cHx)	H	H
1089	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-cHx)	H	H
1090	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-cHx)	H	H
1091	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-cHx)	H	H
1092	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-cHx)	H	H
1093	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1094	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1095	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1096	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1097	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1098	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1099	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	H	H
1100	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)	H	H
1101	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)	H	H
1102	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Ph-Ph)	H	H
1103	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -cHx	H	H
1104	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-cHx)	H	H
1105	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-cHx)	H	H
1106	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-cHx)	H	H
1107	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1108	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-cHx)	H	H
1109	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-cHx)	H	H
1110	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeS-cHx)	H	H

1111	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-cHx)	H	H
1112	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-cHx)	H	H
1113	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -Ph	H	H
1114	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-F-Ph)	H	H
1115	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Me-Ph)	H	H
1116	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Et-Ph)	H	H
1117	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1118	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeO-Ph)	H	H
1119	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-EtO-Ph)	H	H
1120	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-MeS-Ph)	H	H
1121	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-cHx-Ph)	H	H
1122	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₅ -(4-Ph-Ph)	H	H
1123	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -cHx	H	H
1124	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₆ -Ph	H	H
1125	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -cHx	H	H
1126	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₇ -Ph	H	H
1127	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-cHx	H	H
1128	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-cHx)	H	H
1129	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1130	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-cHx)	H	H
1131	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1132	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1133	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1134	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeS-cHx)	H	H
1135	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-cHx-cHx)	H	H
1136	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Ph-cHx)	H	H
1137	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-Ph	H	H
1138	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-F-Ph)	H	H
1139	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1140	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1141	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1142	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1143	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1144	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-MeS-Ph)	H	H
1145	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-cHx-Ph)	H	H
1146	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₂ -O-(4-Ph-Ph)	H	H
1147	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cPn	H	H
1148	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	H
1149	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	Me	H
1150	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	Me
1151	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	F	H
1152	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-cHx	H	F
1153	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-cHx)	H	H
1154	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-cHx)	H	H
1155	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-C1-cHx)	H	H
1156	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-cHx)	H	H
1157	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-cHx)	H	H
1158	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-cHx)	H	H
1159	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-cHx)	H	H
1160	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-cHx)	H	H

1161	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-cHx)	H	H
1162	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-cHx)	H	H
1163	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPr-cHx)	H	H
1164	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-cHx)	H	H
1165	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-cHx)	H	H
1166	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -cHx)	H	H
1167	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -cHx)	H	H
1168	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-cHx)	H	H
1169	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-cHx)	H	H
1170	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-cHx)	H	H
1171	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-cHx)	H	H
1172	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-cHx)	H	H
1173	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-cHx)	H	H
1174	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-cHx)	H	H
1175	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-cHx)	H	H
1176	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1177	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrO)cHx]	H	H
1178	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuO-cHx)	H	H
1179	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuO-cHx)	H	H
1180	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeS-cHx)	H	H
1181	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeS-cHx)	H	H
1182	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtS-cHx)	H	H
1183	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtS-cHx)	H	H
1184	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrS-cHx)	H	H
1185	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrS-cHx)	H	H
1186	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrS-cHx)	H	H
1187	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrS-cHx)	H	H
1188	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrS)cHx]	H	H
1189	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[4-(2-Et-PrS)cHx]	H	H
1190	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iBuS-cHx)	H	H
1191	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iBuS-cHx)	H	H
1192	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-cHx-cHx)	H	H
1193	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-cHx-cHx)	H	H
1194	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Ph-cHx)	H	H
1195	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Ph-cHx)	H	H
1196	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(2,4-diMe-cHx)	H	H
1197	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,4-diMe-cHx)	H	H
1198	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3,5-diMe-cHx)	H	H
1199	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	H
1200	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	Me	H
1201	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	Me
1202	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	F	H
1203	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-Ph	H	F
1204	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-F-Ph)	H	H
1205	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-F-Ph)	H	H
1206	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-C1-Ph)	H	H
1207	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Br-Ph)	H	H
1208	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Me-Ph)	H	H
1209	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Me-Ph)	H	H
1210	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Et-Ph)	H	H

1211	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Et-Ph)	H	H
1212	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Pr-Ph)	H	H
1213	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Pr-Ph)	H	H
1214	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPr-Ph)	H	H
1215	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPr-Ph)	H	H
1216	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-Bu-Ph)	H	H
1217	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-Bu-Ph)	H	H
1218	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-CF ₃ -Ph)	H	H
1219	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1220	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-MeO-Ph)	H	H
1221	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-MeO-Ph)	H	H
1222	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-EtO-Ph)	H	H
1223	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-EtO-Ph)	H	H
1224	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-PrO-Ph)	H	H
1225	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-PrO-Ph)	H	H
1226	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(3-iPrO-Ph)	H	H
1227	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-(4-iPrO-Ph)	H	H
1228	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₃ -O-[3-(2-Et-PrO)-Ph]	H	H
1229	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
1230	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	Me	H
1231	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-Ph)	Me	H
1232	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-Ph)	Me	H
1233	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(2-Me-Ph)	Me	H
1234	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3, 4-Me ₂ -Ph)	Me	H
1235	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-Ph)	Me	H
1236	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -Ph)	Me	H
1237	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-Ph)	Me	H
1238	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-Ph)	Me	H
1239	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(2-MeO-Ph)	Me	H
1240	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3, 4-(MeO) ₂ -Ph)	Me	H
1241	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-Ph)	Me	H
1242	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeS-Ph)	Me	H
1243	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-cHx-Ph)	Me	H
1244	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-Ph	C1	H
1245	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	C1	H
1246	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-Me-Ph)	C1	H
1247	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3-Me-Ph)	C1	H
1248	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(2-Me-Ph)	C1	H
1249	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3, 4-Me ₂ -Ph)	C1	H
1250	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-Et-Ph)	C1	H
1251	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-CF ₃ -Ph)	C1	H
1252	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeO-Ph)	C1	H
1253	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3-MeO-Ph)	C1	H
1254	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(2-MeO-Ph)	C1	H
1255	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(3, 4-(MeO) ₂ -Ph)	C1	H
1256	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-EtO-Ph)	C1	H
1257	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-MeS-Ph)	C1	H
1258	H	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-cHx-Ph)	C1	H
1259	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-Ph	Me	H
1260	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -O-(4-F-Ph)	Me	H

1261	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	Me	H
1262	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	Me	H
1263	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-Me-Ph)	Me	H
1264	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-Me ₂ -Ph)	Me	H
1265	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	Me	H
1266	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	Me	H
1267	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	Me	H
1268	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	Me	H
1269	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-MeO-Ph)	Me	H
1270	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-(MeO) ₂ -Ph)	Me	H
1271	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	Me	H
1272	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)	Me	H
1273	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)	Me	H
1274	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	C1	H
1275	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	C1	H
1276	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	C1	H
1277	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	C1	H
1278	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-Me-Ph)	C1	H
1279	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-Me ₂ -Ph)	C1	H
1280	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	C1	H
1281	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	C1	H
1282	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	C1	H
1283	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	C1	H
1284	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-MeO-Ph)	C1	H
1285	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-(MeO) ₂ -Ph)	C1	H
1286	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-EtO-Ph)	C1	H
1287	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeS-Ph)	C1	H
1289	H	H	Et	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-cHx-Ph)	C1	H
1290	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	H	H
1291	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	H	H
1292	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	H	H
1293	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	H	H
1294	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-Me-Ph)	H	H
1295	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-Me ₂ -Ph)	H	H
1296	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	H	H
1297	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	H	H
1298	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	H	H
1299	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	H	H
1300	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-MeO-Ph)	H	H
1301	Me	H	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-(MeO) ₂ -Ph)	H	H
1302	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	Me	H
1303	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	Me	H
1304	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	Me	H
1305	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	Me	H
1306	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-Me-Ph)	Me	H
1307	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3, 4-Me ₂ -Ph)	Me	H
1308	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	Me	H
1309	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	Me	H
1310	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	Me	H
1311	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	Me	H

1312	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-MeO-Ph)	Me	H
1313	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-(MeO) ₂ -Ph)	Me	H
1314	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -Ph	C1	H
1315	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-F-Ph)	C1	H
1316	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Me-Ph)	C1	H
1317	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-Me-Ph)	C1	H
1318	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-Me-Ph)	C1	H
1319	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-Me ₂ -Ph)	C1	H
1320	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-Et-Ph)	C1	H
1321	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-CF ₃ -Ph)	C1	H
1322	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(4-MeO-Ph)	C1	H
1323	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3-MeO-Ph)	C1	H
1324	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(2-MeO-Ph)	C1	H
1325	Me	Me	Me	2	-CO-(CH ₂) ₄ -(3,4-(MeO) ₂ -Ph)	C1	H

本発明の製造法に使用する一般式(Ⅰ)の化合物は、以下に記載する方法に従って製造することができる。

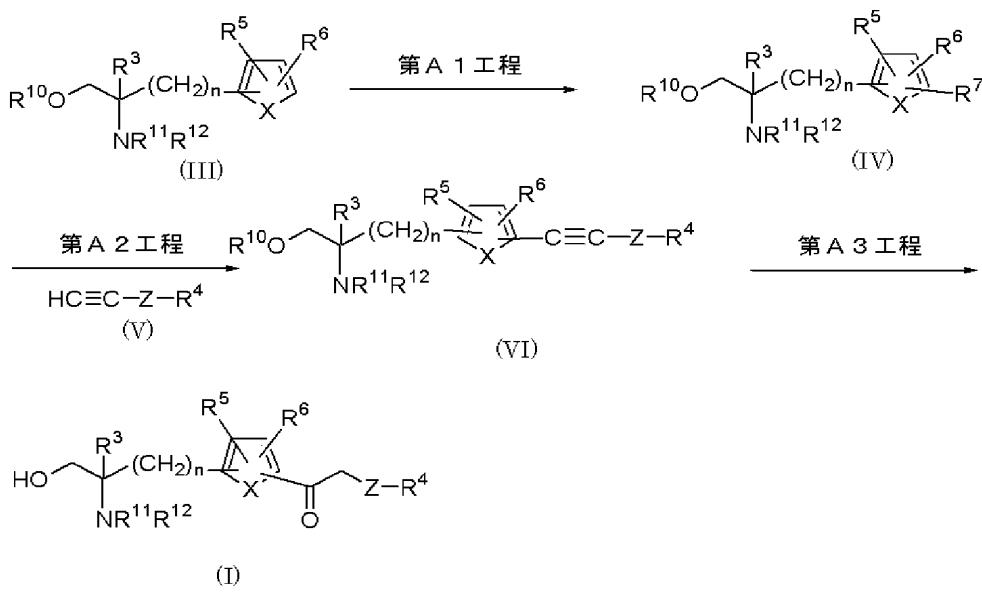
【0101】

A法は、化合物(Ⅰ)において、Yが-CO-CH₂-を有する基である化合物を製造する方法である。

【0102】

【化19】

A法



【0103】

上記式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、X、Z及びnは、前記したものと同意義を示し、R¹⁰は、水素原子又は水酸基の保護基を示し、R⁷は、臭素原子又はヨウ素原子を示し、R¹¹及びR¹²は、同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基又はアミノ基の保護基を示す。

【0104】

R¹¹及びR¹²の定義における「アミノ基の保護基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、低級アルコキシカルボニル基であり、好適にはt-ブトキシカルボニル基である。

【0105】

R⁷の定義における「ヒドロキシ基の保護基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で

使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、低級脂肪族アシル基、芳香族アシル基、低級アルコキシカルボニル基又は(低級アルコキシ)メチル基であり、好適には、低級脂肪族アシル基又は(低級アルコキシ)メチル基であり、最も好適にはアセチル基又はメトキシメチル基である。

【0106】

$R^{1\cdot 1}$ 及び $R^{1\cdot 2}$ の定義における「低級アルキル基」は、前記「 R^1 及び R^2 の定義における低級アルキル基」と同意義を示し、好適にはメチル又はエチル基であり、最も好適にはメチル基である。

第A1工程

第A1工程は、一般式(I V)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(I I I)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、臭素化剤又はヨウ素化剤と反応させることにより行われる。

【0107】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類であり、好適には、臭素化の場合にはアミド類（最も好適にはN, N-ジメチルホルムアミド）であり、ヨウ素化の場合にはハロゲン化炭化水素類（最も好適にはジクロロメタン又はクロロホルム）である。

【0108】

上記反応に使用される臭素化剤としては、特に限定はないが、例えば、“Comprehensive Organic Transformation” (Larlock, VCH, p316-317) に記載されているような臭素化剤を挙げることができ、好適には、N-ブロムコハク酸イミドである。

【0109】

上記反応に使用されるヨウ素化剤としては、特に限定はないが、例えば、“Comprehensive Organic Transformation” (Larlock, VCH, p317-318) に記載されているようなヨウ素化剤を挙げることができ、好適には、ヨウ素である。

【0110】

上記反応に使用される塩基としては、化合物(I I I)におけるハロゲン原子の置換位置以外の部分に影響を与えないものであれば特に限定されず、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-七-ブロトキシドのような金属アルコキシド類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-二ルチジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(D A B C O)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類；ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウム

ビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類；又は上記塩基の組み合わせを挙げることができる。好適には、有機アミン類（最も好適にはピリジン）である。

【0111】

反応温度は、原料化合物、臭素化剤又はヨウ素化剤、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至150°Cで行われるが、好適には-20°C乃至100°C(最も好適には0°C乃至60°C)である。

【0112】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至60時間であり、好適には15分乃至24時間(最も好適には30分間乃至4時間)である。

【0113】

反応終了後、本工程及び後述する第A2工程乃至第A3工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又は通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウムシリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には、高速液体クロマトグラフィーである。)を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0114】

第A2工程

第A2工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(IV)を、不活性溶媒中、窒素雰囲気下、塩基及びパラジウム触媒の存在下、化合物(V)とSonogashira coupling反応させ、所望によりヒドロキシ基、アミノ基及び/又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行なわれる。

【0115】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサンのケトン類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はスルホランのようなスルホン類；であり、好適には、エーテル類、アミド類又はスルホキシド類(最も好適には、エーテル類又はアミド類)である。また、反応溶媒中に少量の水を添加することで、反応の進行が促進されることがある。

【0116】

上記反応に使用される塩基としては、通常Sonogashira coupling反応に使用される塩基であれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムモーピトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、

1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)のような有機アミン類；であり、好適には有機アミン類(最も好適にはトリエチルアミン)である。

【0117】

上記反応に使用されるパラジウム触媒としては、通常Sonogashira coupling反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、炭酸パラジウムのようなパラジウム塩類、配位子と錯体を形成しているジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体のようなパラジウム塩錯体類、パラジウム-炭素等を挙げることができる。

【0118】

また、添加剤として、ヨウ化銅(I)、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムを使用することにより、収率を向上させることができる。

【0119】

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20°C乃至200°C(好適には0°C乃至120°C)である。

【0120】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至48時間(好適には15分乃至24時間)である。

【0121】

R¹⁻¹、R¹⁻²及びR¹⁻⁰におけるヒドロキシ基及びアミノ基の保護基の除去は、後述する第A3工程における保護基の除去と同様に行われる。

【0122】

第A3工程

第A3工程は、本発明の製造法に使用する一般式(I)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(VI)を、不活性溶媒中、酸触媒を用いた水の付加反応を行い、所望により、アミノ基の保護基を除去し、更に、水酸基の保護基を除去することにより行われる。

【0123】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサンのようなケトン類；水；又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、アルコール類である。

【0124】

上記反応に使用される酸触媒としては、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸或いは塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸又は、酸性イオン交換樹脂を挙げることができ、好適には無機酸である。

【0125】

反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-20°C乃至200°C（好適には0°C乃至100°C）である。

【0126】

反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、5分乃至96時間（好適には15分乃至72時間）である。

【0127】

所望により行なう、ヒドロキシ基又はアミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、T.W.Green, (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley & Sons; J.F.W. McOmisch, (Protective Groups in Organic Chemistry), Plenum Pressに記載の方法により行なうことができ、例えば、以下のように行なうことができる。

【0128】

アミノ基の保護基が、シリル類である場合には、通常、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素酸、フッ化水素酸-ピリジン、フッ化カリウムのようなフッ素アニオンを生成する化合物で処理することにより除去される。

【0129】

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類が好適である。

【0130】

反応温度及び反応時間は、特に限定はないが、通常、0°C乃至50°Cで10分間乃至18時間実施される。

【0131】

アミノ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシップ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合には、水性溶媒の存在下に、酸又は塩基で処理することにより除去することができる。

【0132】

上記反応に使用される酸としては、通常酸として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、臭化水素酸、塩酸、硫酸、過塩素酸、リン酸、硝酸のような無機酸であり、好適には塩酸である。

【0133】

上記反応に使用される塩基としては、通常塩基として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-セーブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類であり、より好適には、アルカリ金属水酸化物である。

【0134】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、セブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；水；水と上記有機溶媒との混合溶媒；であり、好適にはエーテル類又はアルコール類と水との混合溶媒（最も好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、エタノール、メタノールと水との混合溶媒）である。

【0135】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒及び使用される酸若しくは塩基等により異なり、特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、0°C乃至150°Cで、1時間乃至10時間反応させる。

【0136】

アミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させること（好適には、触媒下、常温にて接触還元）により除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0137】

接触還元による除去に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類、エーテル類、有機酸類又は水（最も好適には、アルコール類又は有機酸類）である。

【0138】

接触還元による除去に使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムが用いられる。

【0139】

水素の圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0140】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0°C乃至100°Cで、5分間乃至24時間実施される。

【0141】

酸化剤を用いる除去において使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；及びジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホラン；であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はスルホキシド類（最も好適には、ハロゲン化炭化水素類又はスルホキシド類）である。

【0142】

使用される酸化剤としては、通常酸化剤として使用されるもので反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウム、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)が用いられる。

【0143】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0°C乃至150°Cで、10分間乃至24時間実施される。

【0144】

また、アミノ基の保護基が、アラルキル類である場合には、不活性溶媒中、酸を用いて保護基を除去することもできる。

【0145】

上記反応に使用される酸は、通常の反応において酸触媒として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸；酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；塩化亜鉛、四塩化スズ、ボロントリクロリド、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなルイス酸；酸性イオン交換樹脂；であり、好適には、無機酸又は有機酸（最も好適には、塩酸、酢酸又はトリフルオロ酢酸）である。

【0146】

上記反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；或は水又は上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類、アルコール類又は水（最も好適には、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エタノール又は水）である。

【0147】

反応温度は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-20℃乃至沸点温度（好適には、0℃乃至100℃）である。

【0148】

反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至48時間（好適には、30分間乃至20時間）である。

【0149】

アミノ基の保護基がアルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、アミノの保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類、アルコキシカルボニル類又はシップ塩基を形成する置換されたメチレン基である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより行われる。

【0150】

尚、アミノ基の保護基がアリルオキシカルボニル基の場合は、特に、パラジウム、及びトリフェニルホスフィン若しくはニッケルテトラカルボニルを使用して保護基を除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0151】

ヒドロキシ基の保護基として、シリル類を使用した場合には、通常、フッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素酸、フッ化水素酸-ビリジン、フッ化カリウムのようなフッ素アニオンを生成する化合物で処理するか、又は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、過塩素酸、リン酸のような無機酸又は酢酸、ギ酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機酸（好適には、塩酸）で処理することにより除去できる。

【0152】

フッ素アニオンにより保護基を除去する場合に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸のような有機酸；水；上記溶媒の混合溶媒であり、より好適には、テト

ラヒドロフランである。

【0153】

尚、フッ素アニオンにより保護基を除去する場合に、ギ酸、酢酸、プロピオン酸のような有機酸を加えることによって、反応を促進させたり、反応生成物の分解を防いで、収率を向上させることができる。

【0154】

フッ素アニオンにより保護基を除去する場合の反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）で、1時間乃至24時間実施される。

【0155】

無機酸又は有機酸により保護基を除去する場合、アミノ基又はイミノ基の保護基がアラルキル類である場合の除去反応の条件と同様にして、無機酸又は有機酸と処理することにより達成される。

【0156】

ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤と接触させることにより（好適には、触媒下、常温にて接触還元）除去する方法又は酸化剤を用いて除去する方法が好適である。

【0157】

接触還元による除去に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、アミノ基又はイミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合、還元剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができ、好適にはアルコール類（最も好適にはメタノール）である。

【0158】

接触還元による除去に使用される触媒としては、通常、接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、アミノ基又はイミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合、還元剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性触媒と同様なものを挙げることができ、好適にはパラジウムー炭素である。

【0159】

圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれる。

【0160】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至70℃）、5分間乃至48時間（好適には、1時間乃至24時間）である。

【0161】

酸化剤を用いる除去において使用される溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、アミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合、酸化剤と接触させることにより除去する際に使用される不活性溶媒と同様なものを挙げることができる。

【0162】

使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、例えば、アミノ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合、酸化剤と接触させることにより除去する際に使用される酸化剤と同様なものを挙げることができる。

【0163】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、触媒、溶媒等により異なるが、通常、0℃乃至150℃で、10分間乃至24時間実施される。

【0164】

また、液体アンモニア中若しくはメタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブ

ロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類中において、-78°C乃至0°Cで、金属リチウム、金属ナトリウムのようなアルカリ金属類を作用させることによっても除去できる。

【0165】

更に、ヒドロキシ基の保護基が、アラルキル類又はアラルキルオキシカルボニル類である場合には、溶媒中、塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム又は、ヨウ化トリメチルシリランのようなアルキルシリルハライド類を用いることにより、保護基を除去することができる。

【0166】

塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム又はアルキルシリルハライド類を用いて保護基を除去する場合使用される不活性溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、好適には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；上記溶媒の混合溶媒；が挙げられる。

【0167】

塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウム又はアルキルシリルハライド類を用いて保護基を除去する場合の反応温度及び反応時間は、原料化合物、溶媒等により異なるが、通常は0°C乃至50°Cで、5分間乃至72時間実施される。

【0168】

尚、反応基質が硫黄原子を有する場合は、好適には、塩化アルミニウム-ヨウ化ナトリウムが用いられる。

【0169】

ヒドロキシ基の保護基が、脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル基類である場合には、溶媒中、塩基で処理することにより除去される。

【0170】

上記反応において使用される塩基としては、通常塩基として使用されるもので化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-七-ブトキシドのような金属アルコキシド類；アンモニア水、濃アンモニア-メタノールのようなアンモニア類；であり、好適には、アルカリ金属水酸化物類、金属アルコキシド類又はアンモニア類（最も好適には、アルカリ金属水酸化物類又は金属アルコキシド類）である。

【0171】

上記反応において使用される溶媒としては、通常の加水分解反応に使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；水；上記溶媒の混合溶媒が好適である。

【0172】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される塩基、溶媒等により異なり特に限定はないが、副反応を抑制するために、通常、-20°C乃至150°Cで、1時間乃至10時間実施される。

【0173】

ヒドロキシ基の保護基が、アルコキシメチル類、テトラヒドロピラニル類、テトラヒドロチオピラニル類、テトラヒドロフラニル類、テトラヒドロチオフラニル類又は置換されたエチル類である場合には、通常、不活性溶媒中、酸で処理することにより除去される。

【0174】

上記反応に使用される酸としては、通常、ブレンステッド酸又はルイス酸として使用されるものであれば特に限定ではなく、好適には、塩化水素；塩酸、硫酸、硝酸のような無機酸；又は酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸等のブレンステッド酸；三フッ化ホウ素のようなルイス酸であり、より好適には、塩酸又は酢酸であり、また、ダウエックス50Wのような強酸性の陽イオン交換樹脂も使用することができる。

【0175】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサンノンのようなケトン類；水；上記溶媒の混合溶媒；であり、好適には、エーテル類（最も好適には、テトラヒドロフラン）又はアルコール類（最も好適には、メタノール）である。

【0176】

反応温度及び反応時間は、原料化合物、使用される酸、溶媒等により異なるが、通常、-10°C乃至200°C（好適には、0°C乃至150°C）で、5分間乃至48時間（好適には、30分間乃至10時間）である。

【0177】

ヒドロキシ基の保護基が、アルケニルオキシカルボニル類である場合は、通常、ヒドロキシ基の保護基が前記の脂肪族アシル類、芳香族アシル類又はアルコキシカルボニル類である場合の除去反応の条件と同様にして、塩基と処理することにより達成される。

【0178】

尚、アリルオキシカルボニル基の場合は、特にパラジウム、及びトリフェニルホスフィン、又はビス（メチルジフェニルホスフィン）（1,5-シクロオクタジエン）イリジウム（I）・ヘキサフルオロホスフェートを使用して除去する方法が簡便で、副反応が少なく実施することができる。

【0179】

また、アミノ基及びヒドロキシ基の保護基の除去は、順不同で希望する除去反応を順時実施することができる。

【0180】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0181】

原料化合物（V）は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

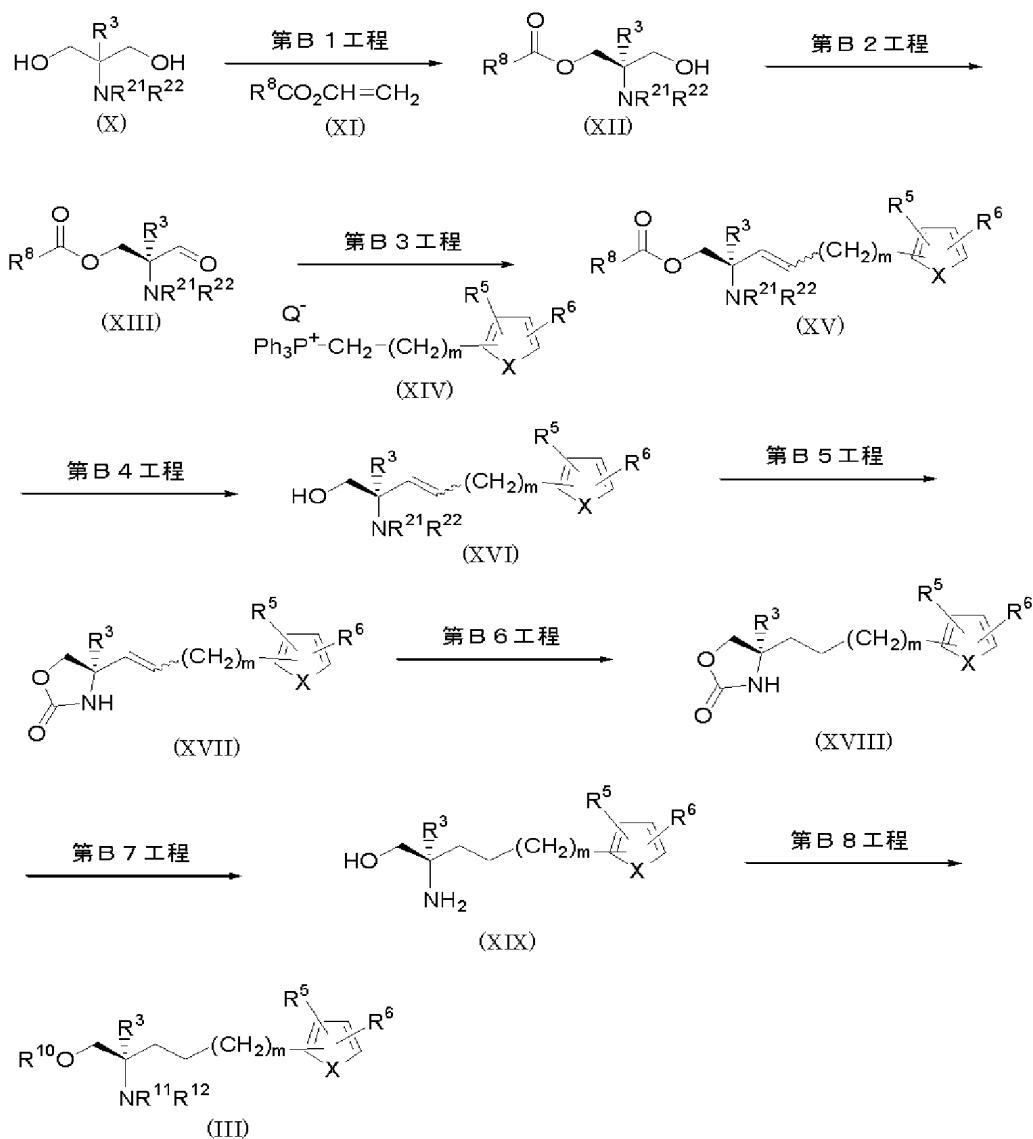
【0182】

B法は、化合物（I）の中間体である化合物（III）を製造する方法である。

【0183】

【化20】

B法



【0184】

上記式中、R^{1 1}、R^{1 2}、R³、R⁵、R⁶、R^{1 0}及びXは、前述したものと同意義を示し、式-NR^{2 1}R^{2 2}を有する基は、カルボニル基を有する保護基で保護されたアミノ基を示し、mは0又は1を示し、R⁸は、C₁—C₂₀アルキル基、ヘテロ原子が介在するC₂—C₂₀アルキル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₁—C₂₀アルキル基、C₂—C₂₀アルキニル基、ヘテロ原子が介在するC₃—C₂₀アルキニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₂—C₂₀アルキニル基、C₂—C₂₀アルケニル基、ヘテロ原子が介在するC₃—C₂₀アルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₂—C₂₀アルケニル基、アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在するC₂—C₂₀アルキル基、或はC₃—C₁₀シクロアルキル基を示し、mは0乃至4の整数を示し、Phはフェニル基を示し、Qはハロゲン原子（好適には、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子）を示す。

【0185】

上記において、R⁸の定義における「C₁—C₂₀アルキル基」は、例えば、前記「低級アルキル基」、ヘプチル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、1-プロピルブチル、4-, 4-ジメチル

ベンチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-プロピルベンチル、2-エチルヘキシル、5, 5-ジメチルヘキシル、ノニル、3-メチルオクチル、4-メチルオクチル、5-メチルオクチル、6-メチルオクチル、1-プロピルヘキシル、2-エチルヘプチル、6, 6-ジメチルヘプチル、デシル、1-メチルノニル、3-メチルノニル、8-メチルノニル、3-エチルオクチル、3, 7-ジメチルオクチル、7, 7-ジメチルオクチル、ウンデシル、4, 8-ジメチルノニル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペントデシル、3, 7, 11-トリメチルドデシル、ヘキサデシル、4, 8, 12-トリメチルトリデシル、1-メチルペントデシル、14-メチルペントデシル、13, 13-ジメチルテトラデシル、ヘプタデシル、15-メチルヘキサデシル、オクタデシル、1-メチルヘプタデシル、ノナデシル、アイコシル、及び、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシル基のような炭素数1乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり、好適にはC₁-C₁₀アルキル基である。

【0186】

上記において、R⁸の定義における「ヘテロ原子が介在するC₂-C₂₀アルキル基」は、前記「C₁-C₂₀アルキル基」の内の「炭素数2乃至20個のアルキル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、メチルチオメチル、1-メチルチオエチル、2-メチルチオエチル、エチルチオメチル、1-メチルチオプロピル、2-メチルチオプロピル、3-メチルチオプロピル、2-エチルチオエチル、2-メチル-2-メチルチオエチル、1-メチルチオブチル、2-メチルチオブチル、3-メチルチオブチル、2-エチルチオプロピル、3-メチル-3-メチルチオプロピル、4-メチルチオベンチル、3-メチルチオベンチル、2-メチルチオベンチル、1-メチルチオベンチル、3, 3-ジメチルチオブチル、2, 2-ジメチルチオブチル、1, 1-ジメチルチオブチル、1-メチル-2-メチルチオブチル、1, 3-ジメチルチオブチル、2, 3-ジメチルチオブチル、2-エチルチオブチル、1-メチルチオヘキシル、2-メチルチオヘキシル、3-メチルチオヘキシル、4-メチルチオヘキシル、5-メチルチオヘキシル、1-プロピルチオブチル、4-メチル-4-メチルチオベンチル、1-メチルチオヘプチル、2-メチルチオヘプチル、3-メチルチオヘブチル、4-メチルチオヘブチル、5-メチルチオヘブチル、6-メチルチオヘブチル、1-プロピルチオヘンチル、2-エチルチオヘキシル、5-メチル-5-メチルチオヘキシル、3-メチルチオオクチル、4-メチルチオオクチル、5-メチルチオオクチル、6-メチルチオオクチル、1-プロピルチオヘキシル、2-エチルチオヘブチル、6-メチル-6-メチルチオヘブチル、1-メチルチオノニル、3-メチルチオノニル、8-メチルチオノニル、3-エチルチオオクチル、3-メチル-7-メチルチオオクチル、7, 7-ジメチルチオオクチル、4-メチル-8-メチルチオノニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデシル、1-メチルチオペントデシル、14-メチルチオペントデシル、13-メチル-13-メチルチオテトラデシル、15-メチルチオヘキサデシル、1-メチルチオヘプタデシル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデシルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；メチルオキシメチル、1-メチルオキシエチル、2-メチルオキシエチル、エチルオキシメチル、1-メチルオキシプロピル、2-メチルオキシプロピル、3-メチルオキシプロピル、2-エチルオキシエチル、2-メチル-2-メチルオキシエチル、1-メチルオキシブチル、2-メチルオキシブチル、3-メチルオキシブチル、2-エチルオキシプロピル、3-メチル-3-メチルオキシプロピル、4-メチルオキシベンチル、3-メチルオキシベンチル、2-メチルオキシベンチル、1-メチルオキシベンチル、3, 3-ジメチルオキシブチル、2, 2-ジメチルオキシブチル、1, 1-ジメチルオキシブチル、1-メチル-2-メチルオキシブチル、1, 3-ジメチルオキシブチル、2, 3-ジメチルオキシブチル、2-エチルオキシブチル、1-メチルオキシヘキシル、2-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシヘキシル、4-メチルオキシヘキシル、5-メチルオキシヘキシル、1-プロピルオキシブチル、

4-メチル-4-メチルオキシベンチル、1-メチルオキシヘプチル、2-メチルオキシヘプチル、3-メチルオキシヘプチル、4-メチルオキシヘプチル、5-メチルオキシヘプチル、6-メチルオキシヘプチル、1-プロピルオキシベンチル、2-エチルオキシヘキシル、5-メチル-5-メチルオキシヘキシル、3-メチルオキシオクチル、4-メチルオキシオクチル、5-メチルオキシオクチル、6-メチルオキシオクチル、1-プロピルオキシヘキシル、2-エチルオキシヘプチル、6-メチル-6-メチルオキシヘプチル、1-メチルオキシノニル、3-メチルオキシノニル、8-メチルオキシノニル、3-エチルオキシオクチル、3-メチル-7-メチルオキシオクチル、7, 7-ジメチルオキシオクチル、4-メチル-8-メチルオキシノニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシドデシル、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシトリデシル、1-メチルオキシベンタデシル、14-メチルオキシベンタデシル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデシル、15-メチルオキシヘキサデシル、1-メチルオキシヘプタデシル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデシルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基；N-メチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、N-エチルアミノメチル、1-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-(N-メチルアミノ)プロピル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル、1-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-メチルアミノ)ブチル、3-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)プロピル、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピル、4-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N-メチルアミノ)ペンチル、2-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ペンチル、3-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、2-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、1-(N, N-ジメチルアミノ)ブチル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)ブチル、1, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-エチルアミノ)ブチル、1-(N-メチルアミノ)ヘキシル、2-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)ヘキシル、4-(N-メチルアミノ)ヘキシル、5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、1-(N-プロピルアミノ)ブチル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)ペンチル、1-(N-メチルアミノ)ヘプチル、2-(N-メチルアミノ)ヘプチル、3-(N-メチルアミノ)ヘプチル、5-(N-メチルアミノ)ヘプチル、6-(N-メチルアミノ)ヘプチル、1-(N-プロピルアミノ)ペンチル、2-(N-エチルアミノ)ヘキシル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)ヘキシル、3-(N-メチルアミノ)オクチル、4-(N-メチルアミノ)オクチル、5-(N-メチルアミノ)オクチル、6-(N-メチルアミノ)オクチル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキシル、2-(N-エチルアミノ)ヘプチル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)ヘプチル、1-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-メチルアミノ)ノニル、8-(N-メチルアミノ)ノニル、3-(N-エチルアミノ)オクチル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)オクチル、7, 7-ジ(N-メチルアミノ)オクチル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)ノニル、3, 7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)ドデシル、4, 8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)トリデシル、1-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、14-(N-メチルアミノ)ペンタデシル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)テトラデシル、15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデシル、及び、3, 7, 11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数2乃至20個のアルキル基を挙げることができ、好適には、ヘテロ原子が介在するC₂-C₁₀アルキル基である。

【0187】

上記において、R⁸の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₁-C₂₀アルキル基」は、前記「炭素数C₁-C₂₀アルキル基」が、同一又は異なって、1又は3個のアリール基又は芳香族複素環基で置換された基を示し、斯かる「アリール基」及び「芳香族複素環基」は、前述したものと同意義を示す。

【0188】

上記において、R⁸ の定義における「C₂—C₂₀アルキニル基」は、例えば、エチニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-2-プロピニル、2-エチル-2-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-2-ブチニル、1-エチル-2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-3-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-エチル-3-ブチニル、2-ペンチニル、1-メチル-2-ペニチニル、2-メチル-2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-3-ペンチニル、2-メチル-3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-4-ペンチニル、2-メチル-4-ペンチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、ヘプチニル、1-メチルヘキシニル、2-メチルヘキシニル、3-メチルヘキシニル、4-メチルヘキシニル、5-メチルヘキシニル、1-プロピルブチニル、4, 4-ジメチルペンチニル、オクチニル、1-メチルヘプチニル、2-メチルヘプチニル、3-メチルヘプチニル、4-メチルヘプチニル、5-メチルヘプチニル、6-メチルヘプチニル、1-プロピルペンチニル、2-エチルヘキシニル、5, 5-ジメチルヘキシニル、ノニニル、3-メチルオクチニル、4-メチルオクチニル、5-メチルオクチニル、6-メチルオクチニル、1-プロピルヘキシニル、2-エチルヘプチニル、6, 6-ジメチルヘプチニル、デシニル、1-メチルノニニル、3-メチルノニニル、8-メチルノニニル、3-エチルオクチニル、3, 7-ジメチルオクチニル、7, 7-ジメチルオクチニル、ウンデシニル、4, 8-ジメチルノニニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、3, 7, 11-トリメチルドデシニル、ヘキサデシニル、4, 8, 12-トリメチルトリデシニル、1-メチルペンタデシニル、14-メチルペンタデシニル、13, 13-ジメチルテトラデシニル、ヘプタデシニル、15-メチルヘキサデシニル、オクタデシニル、1-メチルヘプタデシニル、ノナデシニル、アイコシニル、及び、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデシニル基のような炭素数2乃至20個の直鎖又は分枝鎖アルキニル基であり、好適にはC₁—C₁₀アルキニル基である。

【0189】

上記において、R⁸ の定義における「ヘテロ原子が介在するC₃—C₂₀アルキニル基」は、前述の「C₁—C₂₀アルキニル基」の内の「C₃—C₂₀アルキニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1-メチルチオエチニル、2-メチルチオエチニル、1-メチルチオプロピニル、2-メチルチオプロピニル、3-メチルチオプロピニル、2-エチルチオエチニル、2-メチル-2-メチルチオエチニル、1-メチルチオブチニル、2-メチルチオブチニル、3-メチルチオブチニル、2-エチルチオプロピニル、3-メチル-3-メチルチオプロピニル、4-メチルチオベンチニル、3-メチルチオベンチニル、2-メチルチオベンチニル、1-メチルチオベンチニル、3, 3-ジメチルチオブチニル、2, 2-ジメチルチオブチニル、1, 1-ジメチルチオブチニル、1-メチル-2-メチルチオブチニル、1, 3-ジメチルチオブチニル、2, 3-ジメチルチオブチニル、2-エチルチオブチニル、1-メチルチオヘキシニル、2-メチルチオヘキシニル、3-メチルチオヘキシニル、4-メチルチオヘキシニル、5-メチルチオヘキシニル、1-プロピルチオブチニル、4-メチル-4-メチルチオベンチニル、1-メチルチオヘプチニル、2-メチルチオヘプチニル、3-メチルチオヘプチニル、4-メチルチオヘプチニル、5-メチルチオヘプチニル、6-メチルチオヘプチニル、1-プロピルチオペンチニル、2-エチルチオヘキシニル、5-メチル-5-メチルチオヘキシニル、3-メチルチオオクチニル、4-メチルチオオクチニル、5-メチルチオオクチニル、6-メチルチオオクチニル、1-プロピルチオヘキシニル、2-エチルチオヘプチニル、6-メチル-6-メチルチオヘプチニル、1-メチルチオノニニル、3-メチルチオノニニル、8-メチルチオノニニル、3-エチルチオオクチニル、3-メチル-7-メチルチオオクチニル、7, 7-ジメチルチオオクチニル、4-メチル-8-メチルチオノニニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオオドデシニル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデシニル、1-メチルチオペンタデシニル、14-メチルチオベンタデシニル、13-メチル-13-メチルチオテトラ

デシニル、15-メチルチオヘキサデシニル、1-メチルチオヘプタデシニル、及び、3-, 7-, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデシニルのような1又は2個の硫黄原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；1-メチルオキシエチニル、2-メチルオキシエチニル、1-メチルオキシプロピニル、2-メチルオキシプロピニル、3-メチルオキシプロピニル、2-エチルオキシエチニル、2-メチル-2-メチルオキシエチニル、1-メチルオキシブチニル、2-メチルオキシブチニル、3-メチルオキシブチニル、2-エチルオキシブチニル、3-メチル-3-メチルオキシブチニル、4-メチルオキシベンチニル、3-メチルオキシベンチニル、2-メチルオキシベンチニル、1-メチルオキシベンチニル、3-, 3-ジメチルオキシブチニル、2-, 2-ジメチルオキシブチニル、1-, 1-ジメチルオキシブチニル、1-メチル-2-メチルオキシブチニル、1-, 3-ジメチルオキシブチニル、2-, 3-ジメチルオキシブチニル、2-エチルオキシブチニル、1-メチルオキシヘキシニル、2-メチルオキシヘキシニル、3-メチルオキシヘキシニル、4-メチルオキシヘキシニル、5-メチルオキシヘキシニル、1-プロピルオキシブチニル、4-メチル-4-メチルオキシベンチニル、1-メチルオキシヘプチニル、2-メチルオキシヘプチニル、3-メチルオキシヘプチニル、4-メチルオキシヘプチニル、5-メチルオキシヘプチニル、6-メチルオキシヘプチニル、1-プロピルオキシヘキシニル、2-エチルオキシヘキシニル、5-メチル-5-メチルオキシヘキシニル、3-メチルオキシオクチニル、4-メチルオキシオクチニル、5-メチルオキシオクチニル、6-メチルオキシオクチニル、1-プロピルオキシヘキシニル、2-エチルオキシヘプチニル、6-メチル-6-メチルオキシヘプチニル、1-メチルオキシノニニル、3-メチルオキシノニニル、8-メチルオキシノニニル、3-エチルオキシオクチニル、3-メチル-7-メチルオキシオクチニル、7-, 7-ジメチルオキシオクチニル、4-メチル-8-メチルオキシノニニル、3-, 7-ジメチル-11-メチルオキシドデシニル、4-, 8-ジメチル-12-メチルオキシトリデシニル、1-メチルオキシペントデシニル、14-メチルオキシペントデシニル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデシニル、15-メチルオキシヘキサデシニル、1-メチルオキシヘプタデシニル、及び、3-, 7-, 11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデシニルのような1又は2個の酸素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基；1-(N-メチルアミノ)エチニル、2-(N-メチルアミノ)エチニル、1-(N-メチルアミノ)プロピニル、2-(N-メチルアミノ)プロピニル、3-(N-メチルアミノ)プロピニル、2-(N-エチルアミノ)エチニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)エチニル、1-(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-メチルアミノ)ブチニル、3-(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-エチルアミノ)ブチニル、3-(N, N-ジメチルアミノ)ブチニル、4-(N-メチルアミノ)ペンチニル、3-(N-メチルアミノ)ペンチニル、2-(N-メチルアミノ)ペンチニル、1-(N-メチルアミノ)ペンチニル、3-(N, N-ジメチルアミノ)ブチニル、2-(N, N-ジメチルアミノ)ブチニル、1-(N, N-ジメチルアミノ)ブチニル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ)ブチニル、1-, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチニル、2-, 3-ジ(N-メチルアミノ)ブチニル、2-(N-エチルアミノ)ブチニル、1-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、2-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、3-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、4-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、5-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、1-(N-プロピルアミノ)ブチニル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ)ペンチニル、1-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、2-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、3-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、4-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、5-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、6-(N-メチルアミノ)ヘプチニル、1-(N-プロピルアミノ)ペンチニル、2-(N-エチルアミノ)ヘキシニル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ)ヘキシニル、3-(N-メチルアミノ)オクチニル、4-(N-メチルアミノ)オクチニル、5-(N-メチルアミノ)オクチニル、6-(N-メチルアミノ)オクチニル、1-(N-プロピルアミノ)ヘキシニル、2-(N-エチルアミノ)ヘプチニル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ)ノニニル、3-(N-メチルアミノ)ノニ

ニル、8-(N-メチルアミノ)ノニニル、3-(N-エチルアミノ)オクチニル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ)オクチニル、7,7-ジ(N-メチルアミノ)オクチニル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ)ノニニル、3,7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ)ドデシニル、4,8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ)トリデシニル、1-(N-メチルアミノ)ペンタデシニル、14-(N-メチルアミノ)ペンタデシニル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ)テトラデシニル、15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシニル、1-(N-メチルアミノ)ヘプタデシニル、及び、3,7,11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ)ヘキサデシニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルキニル基であり、好適には、ヘテロ原子が介在するC₃-C₁₀アルキニル基である。

【0190】

上記において、R⁸の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₂—C₂₀アルキニル基」は、前述の「C₂—C₂₀アルキニル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前述の「アリール基」又は前述の「芳香族複素環基」で置換された基を示す。

[0191]

上記において、R⁸の定義における「C₂—C₂₀アルケニル基」は、例えば、エチニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-エチル-2-プロペニル、2-ブテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-3-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-エチル-3-ブテニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ペンテニル、2-メチル-2-ペンテニル、3-ペンテニル、1-メチル-3-ペンテニル、2-メチル-3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル、2-メチル-4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、ヘプテニル、1-メチルヘキセニル、2-メチルヘキセニル、3-メチルヘキセニル、4-メチルヘキセニル、5-メチルヘキセニル、1-プロピルブテニル、4, 4-ジメチルペンテニル、オクテニル、1-メチルヘプテニル、2-メチルヘプテニル、3-メチルヘプテニル、4-メチルヘプテニル、5-メチルヘプテニル、6-メチルヘプテニル、1-プロピルペンテニル、2-エチルヘキセニル、5, 5-ジメチルヘキセニル、ノネニル、3-メチルオクテニル、4-メチルオクテニル、5-メチルオクテニル、6-メチルオクテニル、1-プロピルヘキセニル、2-エチルヘプテニル、6, 6-ジメチルヘプテニル、デセニル、1-メチルノネニル、3-メチルノネニル、8-メチルノネニル、3-エチルオクテニル、3, 7-ジメチルオクテニル、7, 7-ジメチルオクテニル、ウンデセニル、4, 8-ジメチルノネニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、3, 7, 11-トリメチルドデセニル、ヘキサデセニル、4, 8, 12-トリメチルトリデセニル、1-メチルペンタデセニル、14-メチルペンタデセニル、13, 13-ジメチルテトラデセニル、ヘプタデセニル、15-メチルヘキサデセニル、オクタデセニル、1-メチルヘプタデセニル、ノナデセニル、アイコセニル、及び、3, 7, 11, 15-テトラメチルヘキサデセニル基のような炭素数2乃至20の直鎖又は分枝鎖アルケニル基を挙げることができ、好適にはC₂—C₁₀アルケニル基である。

【0192】

上記において、R⁸ の定義における「ヘテロ原子が介在するC₃—C₂₀アルケニル基」は、前記「C₂—C₂₀アルケニル基」の内の「C₃—C₂₀アルケニル基」が、同一又は異なって、1又は2個の、硫黄原子、酸素原子、又は、窒素原子で介在されている基を示し、例えば、1—メチルチオエテニル、2—メチルチオエテニル、1—メチルチオプロペニル、2—メチルチオプロペニル、3—メチルチオプロペニル、2—エチルチオエテニル、2—メチル—2—メチルチオエテニル、1—メチルチオブテニル、2—メチルチオブテニル、3—メチルチオブテニル、2—エチルチオプロペニル、3—メチル—3—メチルチオプロペニル、4—メチルチオベンテニル、3—メチルチオベンテニル、2—メチルチオベンテニル、1—メチルチオベンテニル、3, 3—ジメチルチオブテニル、2, 2—ジメチル

チオブテニル、1, 1-ジメチルチオブテニル、1-メチル-2-メチルチオブテニル、
1, 3-ジメチルチオブテニル、2, 3-ジメチルチオブテニル、2-エチルチオブテニ
ル、1-メチルチオヘキセニル、2-メチルチオヘキセニル、3-メチルチオヘキセニル
、4-メチルチオヘキセニル、5-メチルチオヘキセニル、1-プロピルチオブテニル、
4-メチル-4-メチルチオペンテニル、1-メチルチオヘプテニル、2-メチルチオヘ
ブテニル、3-メチルチオヘブテニル、4-メチルチオヘブテニル、5-メチルチオヘブ
テニル、6-メチルチオヘブテニル、1-プロピルチオペンテニル、2-エチルチオヘキ
セニル、5-メチル-5-メチルチオヘキセニル、3-メチルチオオクテニル、4-メチ
ルチオオクテニル、5-メチルチオオクテニル、6-メチルチオオクテニル、1-プロピ
ルチオヘキセニル、2-エチルチオヘブテニル、6-メチル-6-メチルチオヘブテニル
、1-メチルチオノネニル、3-メチルチオノネニル、8-メチルチオノネニル、3-エ
チルチオオクテニル、3-メチル-7-メチルチオオクテニル、7, 7-ジメチルチオオ
クテニル、4-メチル-8-メチルチオノネニル、3, 7-ジメチル-11-メチルチオ
ドデセニル、4, 8-ジメチル-12-メチルチオトリデセニル、1-メチルチオペンタ
デセニル、14-メチルチオペンタデセニル、13-メチル-13-メチルチオテトラデ
セニル、15-メチルチオヘキサデセニル、1-メチルチオヘプタデセニル、及び、3,
7, 11-トリメチル-15-メチルチオヘキサデセニルのような1又は2個の硫黄原子
で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；1-メチルオキシエテニル、2-
メチルオキシエテニル、1-メチルオキシプロペニル、2-メチルオキシプロペニル、3-
メチルオキシプロペニル、2-エチルオキシエテニル、2-メチル-2-メチルオキシ
エテニル、1-メチルオキシブテニル、2-メチルオキシブテニル、3-メチルオキシブ
テニル、2-エチルオキシブロペニル、3-メチル-3-メチルオキシブロペニル、4-
メチルオキシベンテニル、3-メチルオキシベンテニル、2-メチルオキシベンテニル、
1-メチルオキシベンテニル、3, 3-ジメチルオキシブテニル、2, 2-ジメチルオキ
シブテニル、1, 1-ジメチルオキシブテニル、1-メチル-2-メチルオキシブテニル
、1, 3-ジメチルオキシブテニル、2, 3-ジメチルオキシブテニル、2-エチルオキ
シブテニル、1-メチルオキシヘキセニル、2-メチルオキシヘキセニル、3-メチルオ
キシヘキセニル、4-メチルオキシヘキセニル、5-メチルオキシヘキセニル、1-プロ
ピルオキシブテニル、4-メチル-4-メチルオキシベンテニル、1-メチルオキシヘブ
テニル、2-メチルオキシヘブテニル、3-メチルオキシヘブテニル、4-メチルオキシ
ヘブテニル、5-メチルオキシヘブテニル、6-メチルオキシヘブテニル、1-プロピル
オキシベンテニル、2-エチルオキシヘキセニル、5-メチル-5-メチルオキシヘキセ
ニル、3-メチルオキシオクテニル、4-メチルオキシオクテニル、5-メチルオキシオ
クテニル、6-メチルオキシオクテニル、1-プロピルオキシヘキセニル、2-エチルオ
キシヘブテニル、6-メチル-6-メチルオキシヘブテニル、1-メチルオキシノネニル
、3-メチルオキシノネニル、8-メチルオキシノネニル、3-エチルオキシオクテニル
、3-メチル-7-メチルオキシオクテニル、7, 7-ジメチルオキシオクテニル、4-
メチル-8-メチルオキシノネニル、3, 7-ジメチル-11-メチルオキシドセニル
、4, 8-ジメチル-12-メチルオキシトリデセニル、1-メチルオキシベンタデセ
ニル、14-メチルオキシベンタデセニル、13-メチル-13-メチルオキシテトラデ
セニル、15-メチルオキシヘキサデセニル、1-メチルオキシヘプタデセニル、及び、3
, 7, 11-トリメチル-15-メチルオキシヘキサデセニルのような1又は2個の酸素
原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基；1-(N-メチルアミノ)エ
テニル、2-(N-メチルアミノ)エテニル、1-(N-メチルアミノ)プロペニル、2-
(N-メチルアミノ)プロペニル、3-(N-メチルアミノ)プロペニル、2-(N-
エチルアミノ)エテニル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エテニル、1-(N-メチル
アミノ)ブテニル、2-(N-メチルアミノ)ブテニル、3-(N-メチルアミノ)ブテ
ニル、2-(N-エチルアミノ)プロペニル、3-(N,N-ジメチルアミノ)プロペニ
ル、4-(N-メチルアミノ)ベンテニル、3-(N-メチルアミノ)ベンテニル、2-
(N-メチルアミノ)ベンテニル、1-(N-メチルアミノ)ベンテニル、3-(N,N-

ージメチルアミノ) プテニル、2-(N,N-ジメチルアミノ) プテニル、1-(N,N-ジメチルアミノ) プテニル、1-メチル-2-(N-メチルアミノ) プテニル、1,3-ジ-(N-メチルアミノ) プテニル、2,3-ジ-(N-メチルアミノ) プテニル、2-(N-エチルアミノ) プテニル、1-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、2-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、3-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、4-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、5-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、1-(N-プロピルアミノ) プテニル、4-メチル-4-(N-メチルアミノ) ペンテニル、1-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、2-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、3-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、4-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、5-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、6-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、1-(N-プロピルアミノ) ペンテニル、2-(N-エチルアミノ) ヘキセニル、5-メチル-5-(N-メチルアミノ) ヘキセニル、3-(N-メチルアミノ) オクテニル、4-(N-メチルアミノ) オクテニル、5-(N-メチルアミノ) オクテニル、6-(N-メチルアミノ) オクテニル、1-(N-プロピルアミノ) ヘキセニル、2-(N-エチルアミノ) ヘプテニル、6-メチル-6-(N-メチルアミノ) ヘプテニル、1-(N-メチルアミノ) ノネニル、3-(N-メチルアミノ) ノネニル、8-(N-メチルアミノ) ノネニル、3-(N-エチルアミノ) オクテニル、3-メチル-7-(N-メチルアミノ) オクテニル、7,7-ジ-(N-メチルアミノ) オクテニル、4-メチル-8-(N-メチルアミノ) ノネニル、3,7-ジメチル-11-(N-メチルアミノ) ドデセニル、4,8-ジメチル-12-(N-メチルアミノ) トリデセニル、1-(N-メチルアミノ) ペンタデセニル、14-(N-メチルアミノ) ペンタデセニル、13-メチル-13-(N-メチルアミノ) テトラデセニル、15-(N-メチルアミノ) ヘキサデセニル、1-(N-メチルアミノ) ヘプタデセニル、及び、3,7,11-トリメチル-15-(N-メチルアミノ) ヘキサデセニルのような1又は2個の窒素原子で介在されている炭素数3乃至20個のアルケニル基を挙げることができ、好適には、ヘテロ原子が介在するC₃-C₁₀アルケニル基である。

【0193】

上記において、R⁸の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたC₂-C₂₀アルケニル基」は、前記「C₂-C₂₀アルケニル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示す。

【0194】

上記において、R⁹の定義における「アリール基又は芳香族複素環基で置換されたヘテロ原子が介在するC₂-C₂₀アルキル基」は、前記「ヘテロ原子が介在するC₂-C₂₀アルキル基」が、同一又は異なって、1又は3個の、前記「アリール基」又は前記「芳香族複素環基」で置換された基を示す。

【0195】

上記において、R⁸の定義における「C₃-C₁₀シクロアルキル基」は、前記「シクロアルキル基」と同意議を示す。

【0196】

第B1工程

第B1工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程であり、化合物(X)の一方のヒドロキシ基のみを、不活性溶媒の存在又は非存在下(好適には存在下)、リバーゼの存在下に、化合物(XI)を用いて選択的にアシル化することにより行なわれる。

【0197】

上記反応において使用される「リバーゼ」は、特に限定ではなく、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、好ましくは、Pseudomonas sp.、Pseudomonas fluorescens、Ps euromonas cepacia、Chromobacterium viscosum、Aspergillus niger、Aspergillus oryzae、Candida antarctica、Candida cylindracea、Candida lipolytica、Candida rugosa、Candida utilis、Penicillium roqueforti、Rhizopus arrhizus、Rhizopus delemar、Rhizopus javanicus、Rhizomucor miehei、Rhizopus niveus、Humicola lanuginosa、Mucor javanicus、Mucor miehei、Thermus aquaticus、Thermus flavus、Thermus thermophil

us等やhuman pancreas、hog pancreas、porcine pancreas、wheat germ由來のリバーゼであり、酵素は部分的に又は完全に精製して用いることができるばかりではなく、固定化した形態で使用することができる。

【0198】

最も好適には、*Pseudomonas* sp.を固定化したもの（例えば、immobilized lipase from *Pseudomonas* sp. (TOYOBIO社)）である。

【0199】

上記反応において使用される化合物(XI)において好適な化合物としては、原料化合物の種類により最適なものが異なるが、n-ヘキサン酸 ビニルエステル、n-ヘプタン酸 ビニルエステル、n-ペンタン酸 ビニルエステル、酢酸 ビニルエステル等の直鎖状脂肪族カルボン酸 ビニルエステルであり、最も好適には、n-ヘキサン酸 ビニルエステルである。

【0200】

上記反応において使用される不活性溶媒は特に限定はなく、化合物(XI)のみでも良いし、また原料化合物の種類により最適なものが異なるが、各種有機溶媒、含水有機溶媒を使用することができ、好適には、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；n-ヘキサン、n-ペնタンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類；及びジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタンのようなハログン化炭化水素類を挙げることができ、更に好適には、エーテル類であり、最も好適には、ジイソプロピルエーテル又はt-ブチルメチルエーテルである。

【0201】

反応温度は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリバーゼの種類等によって異なるが、通常、-50°C乃至50°Cであり、好適には、0°C乃至40°Cである。

【0202】

反応時間は、原料化合物、使用される溶媒、使用されるリバーゼ、及び、反応温度等によって異なるが、通常、15分乃至150時間であり、好適には30分乃至24時間である。

【0203】

第B2工程

第B2工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、化合物(XII)のアルコール部分をアルデヒドに酸化することにより行なわれる。

【0204】

上記反応における酸化反応としては、一級アルコールからアルデヒドを生成する酸化反応であれば、特に限定はないが、例えば、ジクロロメタン中、ピリジン及びクロム酸を用いて行われるCollins酸化；ジクロロメタン中、塩化クロム酸ピリジニウム(PCC)を用いて行われるPCC酸化；ジクロロメタン中、二クロム酸ピリジニウム(PDC)を用いて行われるPDC酸化；ジクロロメタン中、親電子剤（例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、塩化チオニル、塩化スルフリル、塩化オキザリル、ジシクロヘキシカルボジイミド、ジフェニルケテン-p-トリリイミン、N,N-ジエチルアミノアセチレン、三酸化硫黄・ピリジン錯体など）及びジメチルスルホキシド(DMSO)を用いて行われる、Swern酸化のような、DMSO酸化；及びジクロロメタン若しくはベンゼン中、二酸化マンガンを用いて行われる二酸化マンガン酸化などをあげることができ、好適には、ジクロロメタン中で行われる、PDC酸化、PDC酸化又はSwern酸化である。

【0205】

反応温度は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至80°Cで行われ、好適には、-78°C乃至30°Cである。

【0206】

反応時間は、原料化合物、溶媒、酸化剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常1

0分間乃至48時間であり、好適には、30分間乃至24時間である。

【0207】

第B3工程

第B3工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XIII)に、化合物(XIV)を反応させることにより行われる。

【0208】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又は水を挙げることができ、好適にはエーテル類（最も好適にはテトラヒドロフラン）である。

【0209】

上記反応に使用される塩基としては、化合物(XIII)のアルデヒド部分以外の部分を変化させないものであれば、特に限定されず、例えば、前述のA法第A2工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適にはアルカリ金属アルコキシド類（最も好適には、カリウムセーブトキシド）である。

【0210】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至200°Cで行われるが、好適には-50°C乃至150°C（最も好適には0°C）である。

【0211】

反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間（好適には、30分間乃至8時間）である。

【0212】

第B4工程

第B4工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XV)を加水分解することにより行われる。

【0213】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば、特に限定はされず、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒；あるいは上記溶媒と水との混合溶媒を挙げることができ、好適には、アルコール類とエーテル類と水との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒（最も好適にはメタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒）である。

【0214】

上記反応に使用される塩基としては、化合物(XV)のアシル部分以外の部分を変化させないものであれば、特に限定されず、例えば、前述のA法第A2工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には水酸化ナトリウム）である。

【0215】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至150°Cであり、好適には-50°C乃至100°C(最も好適には、室温付近)である。

【0216】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間(最も好適には、30分間乃至6時間)である。

【0217】

第B 5 工程

第B 5 工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物(XVI)を塩基と反応させることにより行われる。

【0218】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；水；又は上記溶媒の混合溶媒；あるいは上記溶媒と水との混合溶媒を挙げることができ、好適には、エーテル類又はアミド類(最も好適にはテトラヒドロフラン)である。

【0219】

上記反応に使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、前述のA法第A 2 工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適には、金属アルコキシド類(最も好適には、カリウム-t-ブトキシド)である。

【0220】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至150°Cで行われ、好適には-50°C乃至100°C(最も好適には、0°C乃至室温)である。

【0221】

反応時間は、原料化合物、溶媒、塩基、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至48時間(好適には、30分間乃至8時間)である。

【0222】

本第B 5 工程は、また、一般式(XVI)を有する化合物のアミノ基の保護基を脱保護した後、N,N-カルボニルジイミダゾールや炭酸ジメチル、炭酸ジエチルのようなアシリ化剤と反応させることによっても行うことができる。

【0223】

第B 6 工程

第B 6 工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、還元剤の存在下、化合物(XVII)を還元(好適には、水素雰囲気下、接触還元)することにより行われる。

【0224】

接触還元反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はされないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルム

アミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、セブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；酢酸、塩酸のような有機酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒を挙げることができる。好適には、アルコール類又はエーテル類（最も好適にはメタノール）である。

【0225】

接触還元反応に使用される還元剤としては、通常の接触還元反応において使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、ラネニッケル、酸化白金、白金黒、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウム、を挙げることができ、好適には、パラジウム-炭素又はトリフェニルホスフィン-塩化ロジウムであり、最も好適には10%パラジウム-炭素である。

【0226】

水素圧は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行われ、好適には1気圧である。

【0227】

反応温度は、原料化合物、溶媒、還元剤の種類等によって異なるが、通常、-20°C乃至200°Cで行われるが、好適には0°C乃至100°C（最も好適には20°C乃至30°C）である。

【0228】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には15分間乃至24時間（最も好適には30分間乃至2時間）である。

【0229】

第B7工程

第B7工程は、一般式（XIX）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物（XVIII）を加水分解することにより行われる。

【0230】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされず、例えば、前述の第B4工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適には、アルコール類とエーテル類との混合溶媒またはアルコール類と水との混合溶媒（最も好適にはメタノールとテトラヒドロフランと水との混合溶媒又はメタノールと水との混合溶媒）である。

【0231】

上記反応に使用される塩基としては、化合物（XVIII）の加水分解反応に不活性なものであれば、特に限定されず、例えば、前述の第B4工程において使用されるものと同様のものを挙げることができ、好適には、アルカリ金属水酸化物類（最も好適には水酸化カリウム又は水酸化ナトリウム）である。

【0232】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、-78°C乃至200°Cであり、好適には0°C乃至180°C（最も好適には、20°C乃至120°C）である。

【0233】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至10日間（最も好適には、2時間乃至5日間）である。

【0234】

第B8工程

第B8工程は、所望の工程で一般式（III）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、化合物（XIX）のヒドロキシ基とアミノ基を、アルキル化又は保護することにより行われる。

【0235】

ヒドロキシ基及びアミノ基をアルキル化又は保護する方法は、一般に有機合成化学の技術において周知の方法、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis(Third Edition, 1999, John Wiley & Sons, Inc.社発行)に記載された方法により行うことができ、以下のようにして行うことができる。

【0236】

アミノ基をアルキル化又は保護する方法としては、例えば、化合物(XIX)を、不活性溶媒中(好適には、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はメタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、セブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；)、塩基(好適には、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)の存在下又は非存在下、下記化合物



[上記式中、 R^{1-1} は低級アルキル基又はアミノ基の保護基(前述したものと同意義を示す。)を示し、Qは前述したものと同意義を示す。]と、-78°C乃至150°C(好適には、-50°C乃至100°C、最も好適には、室温付近)で、10分間乃至48時間(好適には、20分間乃至8時間)反応させることにより行なわれる。

【0237】

ヒドロキシ基をアルキル化又は保護する方法としては、例えば、化合物(XIX)を、不活性溶媒中(好適には、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類)、塩基の存在下(好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンのような有機アミン類)、下記化合物



[上記式中、 R^3 は、低級アルキル基又はヒドロキシ基の保護基(前述したものと同意義を示す。)を示し、Qは前述したものと同意義を示す。]と、-78°C乃至150°C(好適には、-50°C乃至100°C、最も好適には、室温付近)で、10分間乃至48時間(好適には、20分間乃至8時間)反応させることにより行なわれる。

【0238】

アミノ基のアルキル化又は保護化とヒドロキシ基のアルキル化又は保護化は、順不同で希望する反応を順次実施することができる。

【0239】

B法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相

カラムクロマトグラフィー法（好適には高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0240】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

原料化合物(X)及び(XIV)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法[原料化合物(XIV)：J. Org. Chem., 64, 8220 (1999)]に従って容易に製造される。

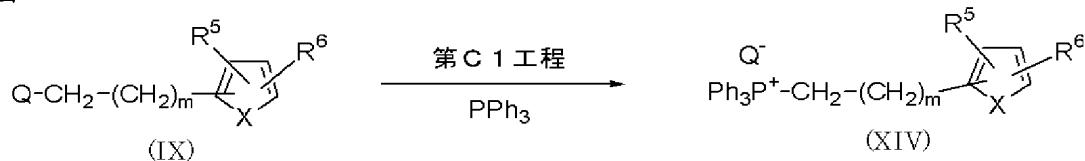
【0241】

C法は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

【0242】

【化21】

C法



【0243】

上記式中、R⁵、R⁶、X、m、Q及びPh₃P⁺は、前述したものと同意義を示す。

【0244】

第C1工程

第C1工程は、化合物(XIV)を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(IX)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行われる。

【0245】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、エーテル類又はニトリル類である。

【0246】

反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-10°C乃至200°Cで行われ、好適には0°C乃至150°C(最も好適には、20°C乃至120°C)である。

【0247】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には15分乃至48時間(最も好適には、1時間乃至8時間)である。

【0248】

本工程の目的化合物(XIV)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合

わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0249】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記工程の反応終了後、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0250】

原料化合物(XIX)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法(X = Oの場合: J. Am. Chem. Soc., 49, 1066 (1927)、X = N-Meの場合: J. Org. Chem., 52, 19 (1987)]に従って容易に製造される。

【0251】

D法は、一般式(XIX)を有する化合物の光学純度を上げるための工程である。

【0252】

【化22】

D法



【0253】

上記式中、R³、R⁵、R⁶、X及びmは、前述したものと同意義を示す。

【0254】

第D1工程

第D1工程は、化合物(XIX)の光学純度を上げる工程であり、不活性溶媒中、化合物(XIX)を光学活性な有機酸と処理し、塩とし、必要に応じて再結晶をすることにより、光学純度を上げた後、塩基で処理することにより、一般式(XIX)を有するフリー体に戻す工程である。

【0255】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-ブロパノール、イソブロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサンオール、メチルセロソルブのようなアルコール類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；水；又は上記溶媒と水との混合溶媒；であり、好適には、アルコール類（最も好適には、メタノール、エタノール）又はアルコール類と水との混合溶媒である。

上記反応に使用される光学活性な有機酸としては、特に限定はされないが、例えば、酒石酸、マンデル酸、カンファー-10-スルホン酸であり、好適には酒石酸である。

得られた塩をフリー体(XIX)に戻すのは、有機溶媒と塩基を用いた通常の抽出操作により簡便に行なうことができる。

【0256】

D法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分

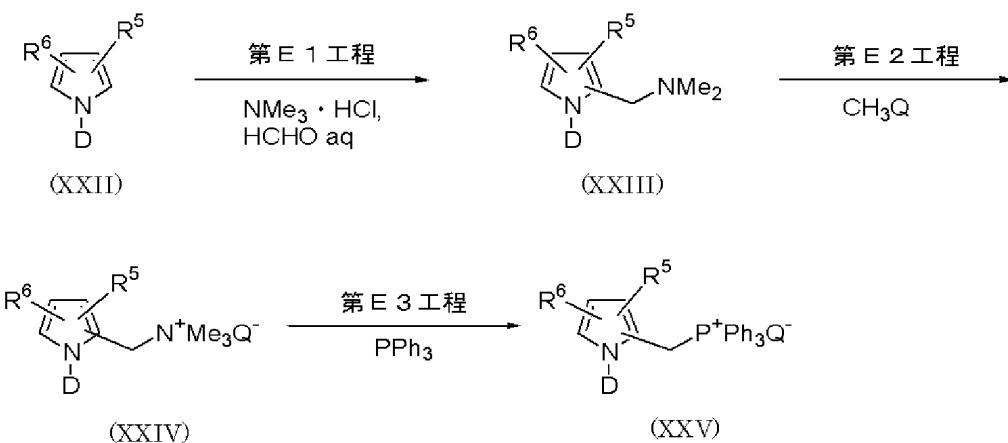
離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム・シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

E法は、一般式（XXV）を有する化合物を製造する工程であり、C法のX=N-D、m=0の化合物を合成する際に特に有用な方法であり、文献記載の方法（J. Org. Chem., 52, 19 (1987)）に準じて行うことができる。

【0257】

【化23】

E法



【0258】

上記式中、D、R⁵、R⁶及びQは、前述したものと同意義を示す。

第E 1工程

第E 1工程は、一般式（XXII）を有する化合物を製造する工程であり、公知の方法（例えば、J. Am. Chem. Soc., 73, 4921 (1951)に記載の方法等）に準じて、化合物（XXII）をホルマリンおよびジメチルアミン塩酸塩と反応させることにより行われる。

第E 2工程

第E 2工程は、一般式（XXIV）を有する化合物を製造する工程であり、化合物（XXIV）をヨウ化メチル等のハログン化メチルと反応させ、四級塩とする工程である。

【0259】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハログン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエтан、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、アルコール類である。

【0260】

反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-10°C乃至200°Cで行われ、好適には0°C乃至50°Cである。

【0261】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には15分乃至48時間(最も好適には、1時間乃至8時間)である。

第E3工程

第E3工程は、化合物(XXV)を製造する工程であり、不活性溶媒中、一般式(XXI V)を有する化合物をトリフェニルホスフィンと反応させることにより行われる。

【0262】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、本反応に不活性なものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、エーテル類又はニトリル類(最も好適には、アセトニトリル)である。

【0263】

反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、室温乃至200°Cで行われ、好適には0°C乃至150°C(最も好適には、20°C乃至100°C)である。

【0264】

反応時間は、主に反応温度、原料化合物、使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、5分間乃至96時間であり、好適には15分乃至48時間(最も好適には、1時間乃至8時間)である。

【0265】

E法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20(ファルマシア社製)、アンバーライトXAD-11(ローム・アンド・ハース社製)、ダイヤイオンHP-20(三菱化学社製)のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法(好適には高速液体カラムクロマトグラフィー)を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0266】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【0267】

原料化合物(XXII)は、公知か、公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

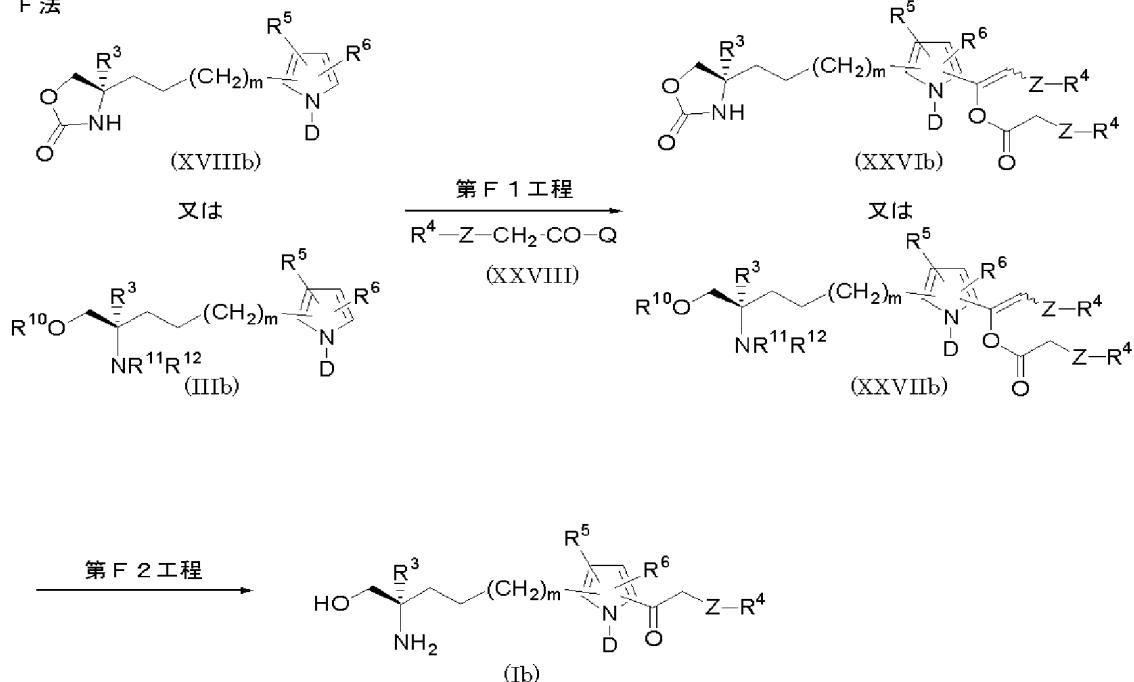
【0268】

F法は、一般式(XVI I I b)又は(I I I b)より、一般式(I b)を有する化合物を製造する工程であり、A法の別法の一つである。

【0269】

【化24】

F 法



【0270】

上記式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、D、Q、Z及びmは、前述したものと同意義を示す。

第F1工程

第F1工程は、一般式(XXVIIb)又は(XXVIIIb)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XVIICIb)又は(IIId)を有する化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXVIIII)を有する酸ハライドと反応させることにより行われる。

〔0271〕

上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされず、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、芳香族炭化水素類（特に好適には、ベンゼン、トルエン又はキシレン）である。

〔0272〕

上記反応に使用される塩基としては、化合物(XXVII)を活性化するものであれば、特に限定されず、例えば、4-(N,N-ジメチルアミノピリジン)又は4-ピロリジノピリジンである。

[0273]

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0°C乃至20°Cであり、好適には室温乃至150°Cである。

[0274]

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には6時間乃至3日間である。

【0275】

第F 2工程

第F 2工程は、本発明の製造法に使用する化合物の一部である一般式(Ib)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXV I b)又は化合物(XXVI I b)を加水分解することにより行われる。加水分解反応は、前述した第B 7工程と同様にして行われる。

F法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム・シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0276】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

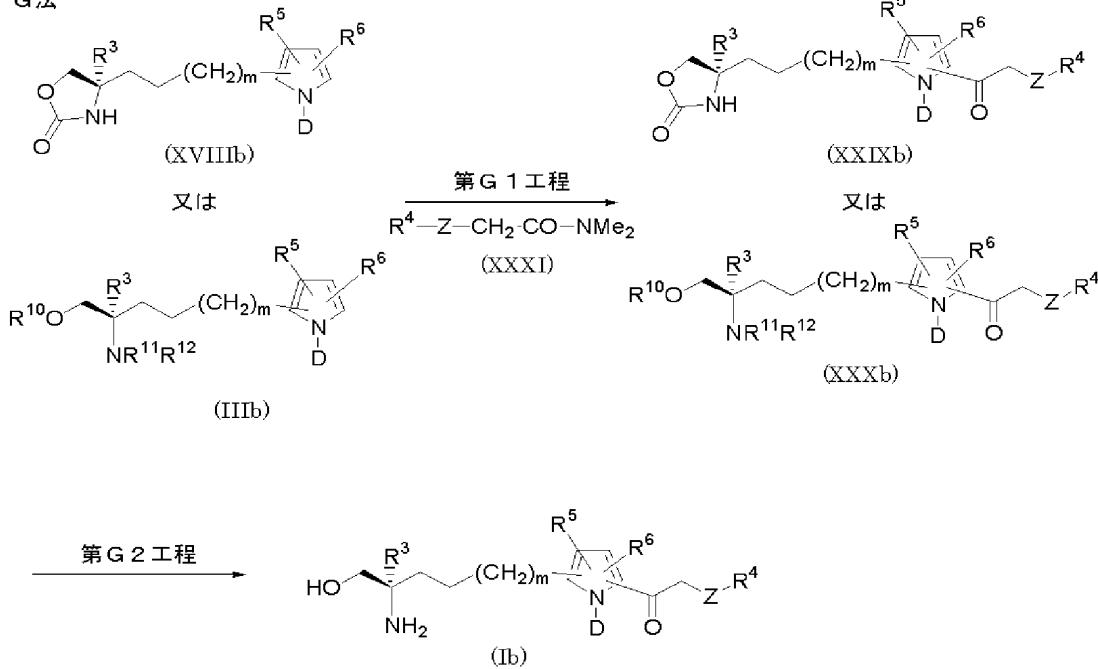
【0277】

G法は、一般式(XVII I I b)又は(I I I b)より、一般式(Ib)を有する化合物を製造する工程であり、F法の別法の一つである。

【0278】

【化25】

G法



【0279】

上記式中、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R¹⁰、R¹¹、R¹²、D、Z及びmは、前述したものと同意義を示す。

【0280】

第G 1 工程

第G 1 工程は、一般式 (XXIXb) 又は (XXXb) を有する化合物を製造する工程であり、一般式 (XVIIIb) 又は (IIIB) を有する化合物を、不活性溶媒中、オキシ塩化リン又は塩化オキザリルの存在下、化合物 (XXXI) のようなアミド誘導体と反応させることにより行われる。この反応は公知の方法（例えば、J. Med. Chem., 40, 3381 (1997) に記載の方法等）に準じて行われる。

【0281】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされず、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルのような低級アルキルニトリル類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールのような低級アルキルアルコール類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、芳香族炭化水素類（特に好適には、ベンゼン又はトルエン）である。

【0282】

反応温度は、原料化合物、溶媒、塩基の種類等によって異なるが、通常、0°C乃至200°Cであり、好適には室温乃至150°Cである。

【0283】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至7日間であり、好適には6時間乃至3日間である。

第G 2 工程

第G 2 工程は、本発明の製造法に使用する化合物の一部である一般式 (Ib) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (XXIXb) 又は化合物 (XXXb) を加水分解することにより行われる。加水分解反応は、前述した第B 7 工程と同様にして行われる。

G法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0284】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

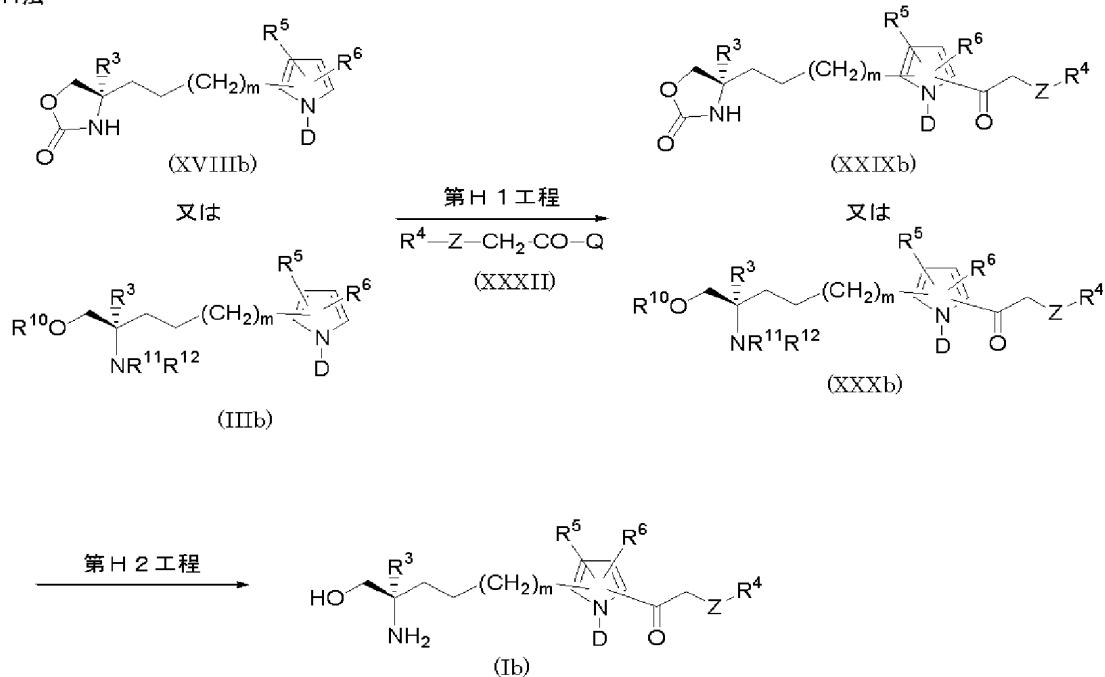
【0285】

H法は、一般式 (XVIIIb) 又は (IIIB) を有する化合物より、一般式 (Ib) を有する化合物を製造する工程であり、F法の別法の一つである。

【0286】

【化26】

H法



【0287】

上記式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、D、Q、Z及びmは、前述したものと同意義を示す。

第H1工程

第H1工程は、一般式(XXIXb)又は(XXXb)を有する化合物を製造する工程であり、一般式(XVIIIb)又は(Ib)を有する化合物を、不活性溶媒中、公知の方法(例えば、Synth. Commun., 19, 2721 (1989)に記載の方法等)に準じて、塩化アルミニウムのようなルイス酸の存在下、化合物(XXXI)のような酸ハライドと Friedel-Crafts反応させることにより行うか、若しくは、一般式(XVIIIb)又は(Ib)を有する化合物を、不活性溶媒中、公知の方法(例えば、Bioorg. Med. Chem., 9, 621 (2001)に記載の方法等)に準じて、Grignard試薬と処理した後、化合物(XXXI)のような酸ハライドと反応させることにより行うことができる。

【0288】

上記反応に使用される不活性溶媒としては、特に限定はされず、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はアセトン、メチルエチルケトンのような低級アルキルケトン類が挙げられ、好適には、前者の場合には、ハロゲン化炭化水素類(特に、ジクロロメタン、ジクロロエタン)であり、後者の場合には、エーテル類(特に、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン)である。

【0289】

反応温度は、原料化合物、溶媒、試薬の種類等によって異なるが、通常、0°C乃至100°Cであり、好適には0°C乃至50°Cである。

【0290】

反応時間は、原料化合物、塩基、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、15分乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

第H2工程

第H2工程は、本発明の製造法に使用する化合物の一部である一般式(Ib)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(XXIXb)又は化合物(XXXb)を加水分解することにより行われる。加水分解反応は、前述した第G2工程と同様にして行われる。

H法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には沪過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、シリカゲル、アルミナ、マグネシウム-シリカゲル系のフロリジルのような担体を用いた吸着カラムクロマトグラフィー法；セファデックスLH-20（ファルマシア社製）、アンバーライトXAD-11（ローム・アンド・ハース社製）、ダイヤイオンHP-20（三菱化学社製）のような担体を用いた分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトを使用する方法、又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には高速液体カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

【0291】

尚、異性体を分離する必要がある場合には、上記各工程の反応終了後、又は、所望工程の終了後の適切な時期に、上記分離精製手段によって行なうことができる。

【実施例】

【0292】

以下、具体的に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0293】

実施例1 リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステル（例示番号化合物IIb-1093）の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩存在下でのシルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 4457の培養

マルト・エクストラクト（ベクトン・ディッキンソン社製）0.1%、コーン・スクープ・リカ（日食製）0.3%、グルコース1.0%、ポリペプトン（日本製薬社製）0.2%、イースト・エクストラクト（ディフコ社製）0.1%、リン酸2水素ナトリウム0.1%、寒天0.3%からなる培養培地（以下、「種培養培地」という。）80m1を500m1容三角フラスコに入れ121℃、20分間加熱滅菌した。これに、シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 4457を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養し、これを種培養液とした。

【0294】

マルト・エクストラクト（ベクトン・ディッキンソン社製）0.1%、コーン・スクープ・リカ（日食製）0.3%、グルコース1.0%、ポリペプトン（日本製薬社製）0.2%、イースト・エクストラクト（ディフコ社製）0.1%、リン酸2水素ナトリウム0.1%からなる培地（以下、「本培養培地」という。）80m1を500m1容三角フラスコに分注したものを5本用意し、121℃、20分間加熱滅菌した。各三角フラスコに、4m1の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養した。この培養液に10mg/m1の濃度で0.01%ギ酸水溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を0.8m1添加し、再度回転振とう培養機で23℃、210rpmで3日間培養を行った。

【0295】

本実施例におけるリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

【0296】

カラム: D e v e l o s i l O D S U G - 3

(直径4.6mm×長さ75mm:野村化学(株)製)

溶媒: (10 mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0):アセトニトリル=7:3

)

流速: 0.6ml/分

検出: 紫外部吸収 λ 280nm

保持時間: 6.1分

(2) リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルの取得

(1) で得られた培養液400mlに等量のアセトンを加え、さらにリン酸40μlを加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液約800mlを得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめ0.1%リン酸水溶液で平衡化したダイヤイオン

H P - 2 0 (40ml:三菱化学(株))カラムに供与した。カラムを蒸留水200ml、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0)200mlで洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0):アセトン=7:3の混合溶媒200mlで溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0):アセトン=1:1の混合溶媒200mlで溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせた後に濃縮し、次いで凍結乾燥を行うことでリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルを含む粉末67.8mgを得た。この粉末を10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0):アセトニトリル=1:1の混合溶媒10mlに溶解し、その10分の1量をあらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH8.0):アセトニトリル=7:3の混合溶媒で平衡化したHPLCカラム(D e v e l o s i l O D S U G - 5:直径20mm×長さ150mm:野村化学(株)製)に供与し、同混合溶媒で流速10.0ml/分で溶出した。目的物質の紫外部吸収280nmを検出し、保持時間8.6分に現れるピークを10回に分けて分取した。分取液をまとめ、減圧濃縮して得られた懸濁液20mlを凍結乾燥したところ、リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルの無色粉末34.7mg得た。¹H NMRスペクトルとIRスペクトルは以下のようであった。

¹H NMRスペクトル(CD₃CO₂D,400MHz), δ: 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 6.04 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 4.17 (d, 2H, J = 10.3 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.46 (s, 3H)。

IRスペクトル, $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ (KBr): 3429, 2934, 2857, 2717, 2603, 1639, 1557, 1480, 1455, 1378, 1182, 1056, 1041, 946, 915, 821, 748, 699, 580, 511。

マススペクトル(FAB⁻), m/z: 421((M-H)⁻)。

【0297】

実施例2 (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩からリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステル(例示番号化合物I I b-1093)への変換効率の比較

実施例1と同一の組成の本培養培地30mlを含有する100ml容三角フラスコに、シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 4457、シルシネラ・ムスカエ(Circinella muscae) NBRC 6410、シルシネラ・ミノール(Circinella

minor) NBRC 4454、シルシネラ・ミノール (*Circinella minor*) NBRC 6448、シルシネラ・ムコロイデス (*Circinella mucoroides*) NBRC 4453、シルシネラ・ムコロイデス (*Circinella mucoroides*) NBRC 4455、シルシネラ・ウムベラータ (*Circinella umbellata*) NBRC 4452、シルシネラ・ウムベラータ (*Circinella umbellata*) NBRC 5842、シルシネラ・ウムベラータ (*Circinella umbellata*) NBRC 6413、アブシジア・シリンドロスボラ (*Absidia cylindrospora*) NBRC 4000をそれぞれ一白金耳接種し、回転振とう培養機で23°C、210 rpmで2日間培養した。

【0298】

得られたそれぞれの菌株の培養液を1mlとり、24ウェル培養プレート(住友ベークライト製)のそれぞれのウェルに無菌的に移し、10mg/mlの濃度で0.01%ギ酸水溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を10μl添加して、24ウェルプレート用回転振とう培養機(丸菱バイオエンジ製)で23°C、350rpmで2日間培養を行った。

【0299】

このようにして得られたそれぞれの菌株の培養液に、等量のメタノールを添加して懸濁した後、4500rpm、10分の遠心分離処理を行い、その上清を培養液抽出液とした。

【0300】

このようにして調整した培養液抽出物5μlを、あらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH4.0):アセトニトリル=7:3の溶媒で平衡化したHPLCカラム(U n i s o n UK-C18:直径4.6mm×長さ75mm:インタクト(株)製)に入り、同じ溶媒で流速0.8ml/分で溶出した。(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オールおよびリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルの紫外部吸収280nmを検出し、保持時間3.2分に現れるリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエ斯特ル、および保持時間6.7分に現れる(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オールのピーク面積より、変換効率を算出した。結果を表2に示す。

(表2)

【化26】

休止菌体反応液のpHおよび組成	変換率(%)
pH3 リン酸クエン酸バッファー	0
pH4.5 リン酸バッファー	58
pH5 リン酸バッファー	49
pH6 リン酸バッファー	96
pH7 リン酸バッファー	100
pH8 リン酸バッファー	87

【0301】

実施例3 休止菌体を用いたリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエ

ステル(例示化合物番号I I b-1093)の製造

実施例1と同一の組成の種培養培地30m1を含有する100m1容三角フラスコ2本に、シルシネラ・ムスカエ(*Circinella muscae*) NBRC 4457を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養した。

【0302】

得られた培養液から遠心分離処理により菌体を回収し、60m1の滅菌蒸留水で菌体を懸濁した後、6本の15m1容コニカルチューブに10m1ずつ分注し、遠心分離処理により菌体を回収した。それぞれのコニカルチューブに、pH3のリン酸クエン酸バッファー、pH4.5の50mMリン酸バッファー、pH5の50mMリン酸バッファー、pH6の50mMリン酸バッファー、pH7の50mMリン酸バッファー、pH8の50mMリン酸バッファーを5m1添加して菌体を懸濁し、遠心分離により菌体を回収した後、同じバッファー5m1に菌体を懸濁し、休止菌体反応液とした。このようにして得られた休止菌体反応液を1m1とり、24ウェル培養プレート(住友ベークライト製)のそれぞれのウェルに移し、10mg/m1の濃度で0.01%ギ酸水溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を10μl添加して、24ウェルプレート用回転振とう培養機(丸菱バイオエンジ製)で23℃、350rpmで2日間反応を行った。

【0303】

反応後の休止菌体反応液に等量のメタノールを添加して懸濁した後、4500rpm、10分の遠心分離処理を行い、その上清を休止菌体反応液抽出物とした。

【0304】

このようにして調製した休止菌体反応液抽出物中の(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール、およびリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]-1-ブチルエステルの量を実施例2で述べた方法に従い分析し、変換効率を算出した。結果を表3に示す。

(表3)

微生物	変換率(%)
シルシネラ・ムスカエ(<i>Circinella muscae</i>) NBRC 4457	82
シルシネラ・ムスカエ(<i>Circinella muscae</i>) NBRC 6410	58
シルシネラ・ミノール(<i>Circinella minor</i>) NBRC 4454	42
シルシネラ・ミノール(<i>Circinella minor</i>) NBRC 6448	75
シルシネラ・ムコロイデス(<i>Circinella mucoroides</i>) NBRC 4453	57
シルシネラ・ムコロイデス(<i>Circinella mucoroides</i>) NBRC 4455	15
シルシネラ・ウムベラータ(<i>Circinella umbellata</i>) NBRC 4452	45
シルシネラ・ウムベラータ(<i>Circinella umbellata</i>) NBRC 5842	92
シルシネラ・ウムベラータ(<i>Circinella umbellata</i>) NBRC 6413	80
アブシジア・シリンドロスボラ(<i>Absidia cylindrospora</i>) NBRC 4000	5

【0305】

実施例4 リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル(例示番号化合物I I c-1093)の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール シュウ酸塩存在下でのシルシネラ・ウムベラータ(*Circinella umbellata*) NBRC 5842の培養

実施例1と同一の組成の種培養培地80m1を含有する500m1容三角フラスコに、シルシネラ・ウムベラータ (Circinella umbellata) NBRC 5842を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23°C、210rpmで2日間培養し、これを種培養液とした。

【0306】

実施例1と同一の組成の本培養培地80m1を含有する500m1容三角フラスコ4本に、4m1の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で23°C、210rpmで1日間培養した。この培養液に10mg/m1の濃度でジメチルスルフォキシド：メタノール=7:3の混合溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-オール シュウ酸塩の溶液を0.8m1添加し、再度回転振とう培養機で23°C、210rpmで5日間培養を行った。

【0307】

本実施例におけるリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-オール エステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

【0308】

カラム: Unison UK-C8

(直径4.6mm×長さ75mm: インタクト(株)製)

溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: アセトニトリル=65/35

流速: 0.8m1/分

検出: 紫外部吸収 λ 280nm

保持時間: 4.2分

(2) リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-オール エステルの取得

(1) で得られた培養液320m1に等量のアセトンを添加し、さらにリン酸を32 μ l加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液640m1を得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめ0.1%リン酸水溶液で平衡化したダイヤイオン

HP-20 (80m1: 三菱化学(株)) カラムに供与した。カラムを蒸留水300m1、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)200m1で洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=7:3の溶媒200m1で溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=1:1の溶媒200m1で溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせた後濃縮し、次いで凍結乾燥を行うことでリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-オール エステルを含む粉末38.7mgを得た。この粉末を10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=1:1の溶媒10m1に溶解し、その10分の1量をあらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=7:3の溶媒で平衡化したHPLCカラム (Develosil ODS HG-5: 直径20mm×長さ150mm: 野村化学(株)製) に供与し、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=7:3の溶媒で流速10.0m1/分で溶出した。目的物質の紫外部吸収280nmを検出し、保持時間15.2分に現れるピークを10回に分けて分取した。分取液をまとめて、減圧濃縮して得られた懸濁液20m1を凍結乾燥したところ、リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-エチル-4-[5-(5-フェニルペンタノイル)チオフェン-2-イル]-1-オール エステルを無色粉末として19.6mg得た。¹H NMRスペクトルとマススペクトルを以下に示す。

¹H NMRスペクトル (CD_3CO_2D , 400MHz), δ : 7.67 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 6.99 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.26 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.93 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.16-2.21 (m, 2H), 1.92 (q, 2H, J = 7.3Hz) 1.65-1.80 (m, 4H), 1.05 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

マススペクトル (FAB⁻) , m/z : 438 ((M-H)⁻)。

【0309】

実施例5 リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステル (例示番号化合物I I c-1086) の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩存在下でのシルシネラ・ムスカエ (Circinella muscae) NBRC 4457の培養

実施例1と同一の組成の種培養培地80m1を含有する500m1容三角フラスコに、シルシネラ・ムスカエ (Circinella muscae) NBRC 4457を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養し、これを種培養液とした。

【0310】

実施例1と同一の組成の本培養培地80m1を含有する500m1容三角フラスコ11本に、各々4m1の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで1日間培養した。この培養液のうち、フラスコ6本には、10mg/m1の濃度でジメチルスルフォキシド:メタノール=7:3の混合溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を0.8m1ずつ添加し、再度回転振とう培養機で23℃、210rpmで5日間培養を行った。また、フラスコ5本には、10mg/m1の濃度でアセトン:メタノール:ギ酸=1:1:0.01の混合溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を0.8m1添加し、再度回転振とう培養機で23℃、210rpmで3日間培養を行い、さらに培養液に20m1の200mMリン酸バッファー(pH7)を添加し、再度回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養を行った。

【0311】

本実施例におけるリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

【0312】

カラム: Unison UK-C8

(直径4.6mm×長さ75mm: インタクト(株)製)

溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: アセトニトリル=65/35

流速: 0.8m1/分

検出: 紫外部吸収 λ 280nm

保持時間: 3.2分

(2) リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステルの取得

(1) 得られた培養液980m1に等量のアセトンを添加し、さらにリン酸を88μl加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液1960m1を得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめ0.1%リン酸水溶液で平衡化したダイヤイオン HP-20 (80m1:三菱化学(株)) カラムに供与した。カラムを蒸留水300m1、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)200m1で洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=7:3の混合溶媒200m1で溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=1:1の混合溶媒200m1で溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせて濃縮し、次いで凍結乾燥を行うことでリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステルを含む粉末117.6mgを得た。この粉末を10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=1:1の混合溶媒10m1に溶解し、その10分の1量を

あらかじめ 1.0 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) : アセトニトリル = 7 : 3 の混合溶媒で平衡化した HPLC カラム (D e v e l o p e r ODS UG-5 : 直径 2.0 mm × 長さ 150 mm : 野村化学 (株) 製) に供与した。HPLC 溶媒は、A: 1.0 mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0)、B: アセトニトリルを用い、溶離条件は A/B = 7/3 で 1 分間保持した後 A/B = 2/3 まで 9 分間の直線グラジエントとし、流速は流速 1.0 mL/min とした。目的物質の紫外外部吸収 280 nm を検出し、保持時間 7.4 分に現れるピークを 20 回に分けて分取した。分取液を合わせて、減圧濃縮して得られた懸濁液 2.0 mL を凍結乾燥したところ、リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステルを無色粉末として 14.7 mg 得た。¹H NMR スペクトル及びマススペクトルを以下に示す。

¹H NMR スペクトル ($\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400 MHz), δ : 7.62 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 7.07 (s, 4H), 6.96 (d, 1H, J = 3.7 Hz), 4.20–4.08 (m, 2H), 3.11–2.96 (m, 2H), 2.91 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.24–2.10 (m, 2H), 2.09–1.96 (m, 2H), 1.45 (s, 3H)

マススペクトル (FAB⁻) , m/z : 426 ((M+H)⁺)。

【0313】

実施例 6 リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[4-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステル (例示番号化合物 I I c - 354) の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール マレイン酸塩又は (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩存在下でのシルシネラ・ウムベラータ (Circinella umbellata) NBRC 6413 の培養

実施例 1 と同一の組成の種培養培地 8.0 mL を含有する 500 mL 容三角フラスコに、シルシネラ・ウムベラータ (Circinella umbellata) NBRC 6413 を一白金耳接種し、回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 2 日間培養し、これを種培養液とした。

【0314】

実施例 1 と同一の組成の本培養培地 8.0 mL を含有する 500 mL 容三角フラスコ 1 2 本に、5 mL の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 1 日間培養した。この培養液のうち、フラスコ 7 本には、1.0 mg/mL の濃度でジメチルスルフォキシド: メタノール = 7 : 3 の混合溶液に溶解した (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール マレイン酸塩の溶液を 0.8 mL 添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 7 日間培養を行った。また、フラスコ 5 本には、1.0 mg/mL の濃度でアセトン: メタノール: ギ酸 = 1 : 1 : 0.01 の混合溶液に溶解した (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を 0.8 mL 添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 3 日間培養を行い、さらに培養液に 20 mL の 200 mM リン酸バッファー (pH 7) を添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 4 日間培養を行った。

【0315】

本実施例におけるリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-{5-[3-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル}-1-ブチル エステルへの変換反応の進行は以下に示す条件の HPLC でモニターした。

【0316】

カラム: Unison UK-C8

(直径 4.6 mm × 長さ 75 mm : インタクト (株) 製)

溶媒: O. 1% ギ酸水溶液: アセトニトリル=65/35

流速: O. 8 ml/分

検出: 紫外部吸収 λ 280 nm

保持時間: 4. 6 分

(2) リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルの取得

(1) で得られた培養液1060mlに等量のアセトンを添加し、さらにリン酸を9.6μl加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液2000mlを得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめO. 1%リン酸水で平衡化したダイヤイオン

HP-20 (80ml: 三菱化学(株))カラムに供与した。カラムを蒸留水300ml、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)200mlで洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=7:3の混合溶媒200mlで溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=1:1の混合溶媒200mlで溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせた後、濃縮液が20mlになるまで減圧濃縮した。この濃縮液の10分の1量をあらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=7:3の混合溶媒で平衡化したHPLCカラム(Develosil ODS UG-5: 直径20mm×長さ150mm:野村化学(株)製)に供与した。HPLC溶媒は、A: 10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)、B: アセトニトリルを用い、溶離条件はA/B=7/3で1分間保持した後A/B=2/3まで9分間の直線グラジエントとし、流速は流速10.0ml/分とした。目的物質の紫外部吸収280nmを検出し、保持時間7.6分に現れるピークを20回に分けて分取した。分取液を合わせ、減圧濃縮して得られた懸濁液20mlを凍結乾燥したところ、リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(3-メチルフェノキシ)ブチル]チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルを無色粉末として14.9mg得た。¹H NMRスペクトル及びマススペクトルを以下に示す。

¹H NMRスペクトル(CD₃CO₂D, 400MHz), δ: 7.12 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 6.73-6.68 (m, 3H), 6.66-6.63 (m, 2H), 4.11 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 3.98 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19-2.03 (m, 2H), 2.09 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.43 (s, 3H)。

マススペクトル(FAB⁻), m/z: 412(M-H)⁻。

【0317】

実施例7 リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステル(例示番号化合物I I c-1229)の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール シュウ酸塩存在下でのシルシネラ・ミノール(Circinella minor) NBRC 6448の培養

実施例1と同一の組成の種培養培地80mlを含有する500ml容三角フラスコに、シルシネラ・ミノール(Circinella minor) NBRC 6448を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで2日間培養し、これを種培養液とした。

【0318】

実施例1と同一の組成の本培養培地80mlを含有する500ml容三角フラスコ7本に、4mlの種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で23℃、210rpmで1日間培養した。この培養液のうち、フラスコ6本には、10mg/mlの濃度でジメチルスルフォキシド:メタノール=7:3の混合溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]ブタン-1-オール シュウ酸塩の溶液を0.8ml添加し、再度回転振とう培養機で23℃、210rpmで5日間培養を行った。また、フラスコ1本には、5mg/mlの濃度でアセトン:メタノール:ギ酸=1:1:0.01の混合溶液に溶解した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-

2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を1.6mL添加し、再度回転振とう培養機で23°C、210rpmで3日間培養を行い、さらに培養液に1/4量の200mMリノ酸バッファー(pH7)を添加し、再度回転振とう培養機で23°C、210rpmで2日間培養を行った。

【0319】

本実施例におけるリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

【0320】

カラム: Unison UK-C8

(直径4.6mm×長さ75mm: インタクト(株)製)

溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: アセトニトリル=65/35

流速: 0.8mL/min

検出: 紫外部吸収 λ 280nm

保持時間: 4.3分

(2) リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルの取得

(1) で得られた培養液580mLに等量のアセトンを添加し、さらにリン酸を56μL加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液1160mLを得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめ0.1%リン酸水で平衡化したダイヤイオンHP-20(80mL:三菱化学(株))カラムに供与した。カラムを蒸留水300mL、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)200mLで洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=7:3の混合溶媒200mLで溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=1:1の混合溶媒200mLで溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせた後、20mLになるまで減圧濃縮し、次いで凍結乾燥を行うことでリン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルを含む粉末112.3mgを得た。この粉末を10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=1:1の混合溶媒10mLに溶解し、その10分の1量をあらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=7:3の混合溶媒で平衡化したHPLCカラム(Develosil ODS UG-5: 直径20mm×長さ150mm: 野村化学(株)製)に供与した。HPLC溶媒は、A:10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)、B:アセトニトリルを用い、溶離条件はA/B=7/3で1分間保持した後A/B=2/3まで9分間の直線グラジエントとし、流速は流速1.0mL/minとした。目的物質の紫外部吸収280nmを検出し、保持時間7.5分に現れるピークを20回に分けて分取した。分取液を合わせた後、減圧濃縮して得られた懸濁液20mLを凍結乾燥したところ、リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[3-メチル-5-(5-フェニルペントノイル)チオフェン-2-イル]-1-ブチルエステルを無色粉末として15.4mg得た。¹H NMRスペクトル及びマススペクトルを以下に示す。

¹H NMRスペクトル(CD₃CO₂D, 400MHz), δ: 7.26-7.23 (2H, m), 7.18-7.12 (3H, m), 4.22-4.12 (2H, m), 2.97-2.84 (4H, m), 2.64 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.20 (3H, s), 2.18-2.12 (1H, m), 2.07-1.99 (1H, m), 1.78-1.65 (4H, m), 1.47 (3H, s)。

マススペクトル(FAB⁻), m/z: 438((M-H)⁻)。

【0321】

実施例8 リン酸モノ(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]-1-ブチルエステル(例示番号化合物IIa-621)の製造

(1) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル)フラン-2-イル]ブタン-1-オール シュウ酸塩存在下でのシルシネラ・ウム

ベラータ (Circinella umbellata) NBRC 5842 の培養

実施例1と同一の組成の種培養培地 80m1 を含有する 500m1 容三角フラスコに、シルシネラ・ウムベラータ (Circinella umbellata) NBRC 5842 を一白金耳接種し、回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 2 日間培養し、これを種培養液とした。

【0322】

実施例1と同一の組成の本培養培地 80m1 を含有する 500m1 容三角フラスコ 12 本に、各々 4m1 の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 1 日間培養した。この培養液のうち、フラスコ 6 本には、10mg/m1 の濃度でジメチルスルフォキシド：メタノール = 7 : 3 の混合溶液に溶解した (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル) フラン-2-イル]ブタン-1-オール シュウ酸塩の溶液を 0.8m1 添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 7 日間培養を行った。また、フラスコ 6 本には、10mg/m1 の濃度でアセトン：メタノール：ギ酸 = 1 : 1 : 0.01 の混合溶液に溶解した (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル) フラン-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の溶液を 0.8m1 添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 3 日間培養を行い、さらに培養液に 20m1 の 200mM リン酸バッファー (pH 7) を添加し、再度回転振とう培養機で 23°C、210 rpm で 4 日間培養を行った。

本実施例におけるリン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル) フラン-2-イル]-1-ブチル エステルへの変換反応の進行は以下に示す条件の HPLC でモニターした。

【0323】

カラム：Unison UK-C8

(直径 4.6mm × 長さ 75mm : インタクト (株) 製)

溶媒：0.1% ギ酸水溶液：アセトニトリル = 65/35

流速：0.8m1/分

検出：紫外外部吸収 λ 280 nm

保持時間：5.0 分

(2) リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル) フラン-2-イル]-1-ブチル エステルの取得

(1) 得られた培養液 1080m1 に等量のアセトンを添加し、さらにリン酸を 9.6 μ l 加えて抽出後、菌体を吸引沪過によって取り除き沪液 2160m1を得た。この沪液に沪液と等量の蒸留水を加えた後、あらかじめ 0.1% リン酸水で平衡化したダイヤイオン

HP-20 (80m1 : 三菱化学(株)) カラムに供与した。カラムを蒸留水 300m1、次いで 10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) 200m1 で洗浄した後、10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) : アセトン = 7 : 3 の混合溶媒 200m1 で溶出し、さらに 10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) : アセトン = 1 : 1 の混合溶媒 200m1 で溶出した。このようにして得られた溶出液を合わせた後、20m1 になるまで減圧濃縮した。濃縮した液の 20 分の 1 量をあらかじめ 10mM ギ酸アンモニウム緩衝液 (pH 9.0) : アセトニトリル = 7 : 3 の混合溶媒で平衡化した HPLC カラム (Develosil ODS HG-5 : 直径 20mm × 長さ 150mm : 野村化学(株) 製) に供与し、同混合溶媒で流速 10.0m1/分で溶出した。目的物質の紫外外部吸収 260 nm を検出し、保持時間 15.9 分に現れるピークを 20 回に分けて分取した。分取液を合併し、減圧濃縮して得られた懸濁液 20m1 を凍結乾燥したところ、リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[5-(5-フェニルペント-1-イニル) フラン-2-イル]-1-ブチル エステルを無色粉末として 21.2mg 得た。¹H NMR スペクトル及びマススペクトルを以下に示す。

¹H NMRスペクトル (CD_3CO_2D , 400MHz), δ : 7.31-7.13 (m, 5H), 6.42 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 6.09 (d, 1H, J = 2.9 Hz), 4.11 (d, 2H, J = 9.5 Hz), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.72

(t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.43 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.41 (s, 3H)

。マススペクトル (FAB⁻) , m/z : 390 ((M-H)⁻)。

【0324】

実施例9 リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル)-1-ブチルエステル

(9a) (例示番号化合物IIb-1086) の製造

実施例1と同一の組成の種培養培地80mlを含有する500ml容三角フラスコに、シリシネラ・ミノール (Circinella minor) NBRC 6448を一白金耳接種し、回転振とう培養機で23°C、210rpmで2日間培養し、これを種培養液とした。

【0325】

実施例1と同一の組成の本培養培地80mlを含有する500ml容三角フラスコ6本に、5%の種培養液を無菌的に移し、回転振とう培養機で23°C、210rpmで1日間培養した。この培養液に、10mg/mlの濃度でジメチルスルフォキシド：メタノール=7:3の混合溶液に溶解した、参考例11で合成した(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル)-1-ブチルエステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

本実施例における、リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル)-1-ブチルエステルへの変換反応の進行は以下に示す条件のHPLCでモニターした。

【0326】

カラム: Unison UK-C8

(直径4.6mm×長さ75mm: インタクト(株)製)

溶媒: 0.1%ギ酸水溶液: アセトニトリル=65/35

流速: 0.8ml/分

検出: 紫外部吸収 λ 280nm

保持時間: 3.5分

(9b)

(9a) 得られた培養液を吸引沪過によって沪別し、沪液480mlおよび菌体に分離した。菌体はアセトン110mlで抽出後、固体物を吸引沪過によって取り除き、菌体抽出液110mlを得た。培養液沪液480mlは、リン酸48μl添加後、あらかじめ0.1%リン酸水で平衡化したダイヤイオン HP-20 (50ml: 三菱化学(株))カラムに供与した。カラムを蒸留水200ml、次いで10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)200mlで洗浄した後、10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=7:3の混合溶媒200mlで溶出し、さらに10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトン=1:1の混合溶媒200mlで溶出した。このようにして得られた溶出液を菌体のアセトン抽出液110mlと合併後、濃縮液が20mlになるまで減圧濃縮した。この濃縮液の10分の1量をあらかじめ10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0):アセトニトリル=7:3の混合溶媒で平衡化したHPLCカラム (D evelosil ODS UG-5: 直径20mm×長さ150mm: 野村化学(株)製)に供与した。HPLC溶媒は、A: 10mMギ酸アンモニウム緩衝液(pH9.0)、B: アセトニトリルを用い、溶離条件はA/B=7/3で1分間保持した後A/B=2/3まで9分間の直線グラジエントとし、流速は流速1.0ml/分とした。目的物質の紫外部吸収280nmを検出し、保持時間6.9分に現れるピークを20回に分けて分取した。分取液を合併し、減圧濃縮して得られた懸濁液20mlを凍結乾燥したところ、リン酸モノ (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル)-1-ブチルエステルを無色粉

末2.9. 4 mgを得た。

¹H NMRスペクトル (CD₃CO₂D, 500 MHz), δ : 7.06 (s, 4H), 6.98 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 4.16 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.61 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.27 (s, 3H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.97 (quintet, 2H, J = 7.3 Hz), 1.53 (s, 3H)。

IRスペクトル, ν_{max} cm⁻¹ (KBr) : 2942, 2923, 2692, 2601, 1638, 1556, 1480, 1454, 1382。

マススペクトル (FAB⁺), m/z : 421 ((M-H)⁺)。

【0327】

参考例 (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の製造

参考例1 (2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノールの製造

2-t-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロパン-1, 3-ジオール20.0 g (97.4 mmol)をイソプロピルエーテル(200 ml)に懸濁し、ヘキサン酸ビニルエステル16.3 ml (0.10 mol)及びリバーゼ[Immobilized Lipase from Pseudomonas sp., TOYOBO社製, 0.67 U/mg]0.8 gを加え、室温で2時間攪拌した。反応液をろ過後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1)により精製して、標記化合物25.0 g (収率85%)を得た。

【0328】

得られた(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノールは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OF (0.46 cm × 25 cm)、ダイセル社製、溶出溶媒:ヘキサン/2-プロパノール=70/30、流速:0.5 ml/min]で光学純度を決定した。

【0329】

先に溶出されるもの(8.2分)が2S体であり、後から溶出されるもの(10.5分)が2R体であり、光学純度は85%eeであることを確認した。

旋光度, [α]_D = -8.5 (c=1.86, CHCl₃)。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ : 4.86 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.86 (br s, 1H), 3.70-3.55 (m, 2H), 2.36 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

IRスペクトル, ν_{max} cm⁻¹ (Liquid Film) : 3415, 3380, 2961, 2935, 2874, 1721, 1505, 1458, 1392, 1368, 1293, 1248, 1168, 1076。

マススペクトル (FAB⁺), m/z : 304 ((M+H)⁺)。

【0330】

参考例2 (2S)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノールの製造

参考例1で得られた(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパノール30.70 g (0.101 mol)を塩化メチレン(600 ml)に溶解し、モレキュラーシーブ4 Å (220 g)およびクロロクロム酸ビリジニウム43.6 g (0.202 mol)を氷冷下加え、室温で2時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、ろ過し、ろ液を減圧下留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1~5/1)により精製して、標記化合物28.81 g (収率95%)を得た。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ : 9.45 (s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.44 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.32 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.32 (t, 2H, J = 7.46 Hz), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.40-1.25 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

IRスペクトル、 $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ (Liquid Film) : 3367, 2961, 2935, 2874, 1742, 1707, 1509, 1458, 1392, 1369, 1290, 1274, 1254, 1166, 1100, 1078。

マススペクトル (FAB⁺) , m/z : 302((M+H)⁺)。

【0331】

参考例3 ヨウ化 (1-メチルピロール-2-イル) メチルトリフェニルホスホニウム塩の製造

1-メチルピロール21.42 g (264.1 mmol) に、35%ホルムアルデヒド水溶液20.8 ml (264.3 mmol) とジメチルアミン塩酸塩22.70 g (278.4 mmol) の混合物を、氷冷攪拌下、1時間30分間かけて加え、室温で6時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)を加え、エーテルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=10/1)により精製して、2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール31.47 g(収率86%)を得た。2-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1-メチルピロール30.00 g (217.5 mmol) をエタノール(220 ml)に溶解し、氷冷下、ヨウ化メチル16.2 ml (260.2 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチル(220 ml)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、乾燥して、ヨウ化 (1-メチルピロール-2-イル) メチルトリメチルアンモニウム塩55.34 g(収率91%)を得た。

【0332】

ヨウ化 (1-メチルピロール-2-イル) メチルトリメチルアンモニウム塩55.34 g (197.5 mmol) をアセトニトリル(400 ml)に懸濁し、トリフェニルホスフィン62.20 g (237.1 mmol) を加え、80°Cで10時間攪拌した。冷却後、減圧下、約1/2に濃縮し、酢酸エチル(200 ml)を加え、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物77.14 g(収率81%)を得た。

【0333】

参考例4 (2R)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-1-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテンの製造

参考例3で得られたヨウ化 (1-メチルピロール-2-イル) メチルトリフェニルホスホニウム塩58.01 g (120.0 mmol) をテトラヒドロフラン(300 ml)に懸濁し、氷冷攪拌下、*t*-ブトキシカリウム13.47 g (120.0 mmol) をテトラヒドロフラン(180 ml)に溶解した溶液を30分間かけて加え、さらに氷冷下80分間攪拌した。ついで、参考例3で得られた(2S)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-*n*-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-1-プロパナール30.32 g (100.6 mmol) をテトラヒドロフラン(120 ml)に溶解した溶液を30分間かけて加え、氷冷下30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を止め、液温を室温に戻し、減圧下濃縮し、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=9/1)により精製して、標記化合物37.00 g(収率97%)を得た。

¹H NMRスペクトル (CDCl₃, 400MHz), δ : 6.60 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.57 (t, 1H, J = 2.3 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 6.30-6.26 (m, 計2H), 6.27 (d, 1H, J = 12.5 Hz), 6.11 (t, 1H, J = 3.2Hz), 6.08 (t, 1H, J = 3.2Hz), 5.99 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 5.58 (d, 1H, J = 12.5 Hz) 5.04 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.34-4.16 (m, 計4H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 計4H), 1.67-1.22 (m, 計36H), 0.92-0.87 (s, 計6H)。

マススペクトル (EI⁺) , m/z : 280(M⁺), 249, 224, 193(base), 164, 149, 132, 108, 94, 57。

【0334】

参考例5 (4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンの製造

参考例4で得られた(2R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-n-ヘキサノイルオキシ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)-3-ブテン37.00g(97.8mmol)をテトラヒドロフラン(100m1)およびメタノール(100m1)の混合液に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液100m1を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水および塩化メチレンを加えて、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して、粗精製物28.79g(収率定量的)を得た。粗精製物をテトラヒドロフラン(320m1)に溶解し、t-ブトキシカリウム13.16g(117.3mmol)をテトラヒドロフラン(80m1)に溶解した溶液を氷冷下10分間かけて加え、同温度下で20分間攪拌した。反応液に酢酸6.7ml(117.0mmol)を加えて中和し、減圧下濃縮して、水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2)により精製して、標記化合物20.25g(収率定量的)を得た。

¹H NMRスペクトル(CDCl₃, 400MHz), δ: 6.67(t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.62(t, 1H, J = 1.5 Hz), 6.48(d, 1H, J = 15.7 Hz), 6.36(dd, 1H, J = 3.7 Hz, 1.5Hz), 6.31(d, 1H, J = 12.2 Hz), 6.14-6.10(m, 計2H), 6.07(br d, 1H, J = 3.6Hz), 5.99(d, 1H, J = 15.7 Hz), 5.65(d, 1H, J = 12.2 Hz) 5.46(br s, 1H), 5.11(br s, 1H), 4.31(d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.22(d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.17(d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.16(d, 1H, J = 8.2 Hz), 3.62(s, 3H), 3.55(s, 3H), 1.59(s, 3H), 1.57(s, 3H)。

マススペクトル(EI⁺), m/z: 206(M⁺, base), 191, 176, 161, 147, 132, 120, 106, 94, 81, 77。

【0335】

参考例6 (4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンの製造

10%パラジウム-炭素(50%含水)2.02gをメタノール(40m1)に懸濁し、参考例5で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エテニル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン20.25g(97.8mmol)をメタノール(360m1)に溶解した溶液を加え、水素雰囲気下、室温で60分間攪拌した。反応液中のパラジウム-炭素をセライトろ過した後、ろ液を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2)により精製して、標記化合物17.96g(収率88%)を得た。

得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンは、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OD(0.46cm×25cm)、ダイセル社製、溶出溶媒:n-ヘキサン/2-プロパンール=70/30、流速:1.0ml/min]により光学純度を決定した。

【0336】

先に溶出されるもの(12.29分)が4S体であり、後から溶出されるもの(15.39分)が4R体であり、光学純度は75%eeであることを確認した。

¹H NMRスペクトル(CDCl₃, 400MHz), δ: 6.58(t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.05(dd, 1H, J = 3.2 Hz, 2.4 Hz), 5.88(br d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.15(br s, 1H), 4.14(d, 1H, J = 8.3 Hz), 4.07(d, 1H, J = 8.3 Hz), 2.70-2.58(m, 2H), 2.00-1.87(m, 2H), 1.42(s, 3H)。

IRスペクトル, ν_{max}cm⁻¹(KBr): 3289, 3103, 2977, 2938, 1759, 1713, 1495, 1397, 1381, 1309, 1281, 1231, 1032, 945, 928, 776, 718, 706, 656。

マススペクトル(EI⁺), m/z: 208(M⁺), 108(base), 94, 81, 56, 42。

【0337】

参考例7 (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル

) プタン-1-オール 1/2D-(+) -酒石酸塩の製造

参考例6で得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 17.92 g (86.0 mmol)をテトラヒドロフラン(250 mL)およびメタノール(125 mL)の混合液に溶解し、5規定水酸化カリウム水溶液(125 mL)を加え、4日間加熱還流した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノール(260 mL)に溶解し、D-(+)-酒石酸6.45 g (43.0 mmol)を加えて2時間攪拌した後、析出した結晶をろ取して粗結晶20.67 gを得た。粗結晶18.65 gをエタノール(370 mL)と水(37 mL)の混合溶媒から再結晶し、得られた結晶を再度エタノール(300 mL)と水(30 mL)の混合溶媒から再結晶し、さらに得られた結晶を再度エタノール(240 mL)と水(24 mL)の混合溶媒から再結晶して、無色鱗片状晶として標記化合物10.50 g(収率53%)を得た。

【0338】

得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(+)-酒石酸塩 41.4 mg (0.16 mmol)を塩化メチレン(1.6 mL)に懸濁し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート 0.1758 g (0.81 mmol)、トリエチルアミン 0.225 mL (1.62 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン 2.0 mg (0.016 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。水を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/2~2/1)により精製して、(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン 17.7 mg(収率53%)を得た。

【0339】

得られた(4R)-4-メチル-4-[2-(1-メチルピロール-2-イル)エチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オンは、参考例6に準じて、分析用光学活性HPLCカラム[ChiralCel OD (0.46 cm × 25 cm)、ダイセル社製、溶出溶媒:n-ヘキサン/2-プロパノール=70/30、流速:1.0 mL/min]により光学純度を決定した。

【0340】

先に溶出されるもの(12.49分)が4S体であり、後から溶出されるもの(15.48分)が4R体であり、光学純度は99.7%eeであることを確認した。

【0341】

これにより、先に得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール 1/2D-(+)-酒石酸塩の光学純度は99.7%以上であることを確認した。

融点: 198-199°C。

旋光度, $[\alpha]_D = +$ ($c = 1.00, H_2O$)。

1H NMRスペクトル(CD_3OD , 400MHz), δ : 6.54 (t, 1H, $J = 2.3$ Hz), 5.91 (dd, 1H, $J = 3.7$ Hz, 2.3 Hz), 5.82 (br d, 1H, $J = 3.7$ Hz), 4.32 (s, 1H), 3.61 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 3.55 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.97 (dd d, 1H, $J = 13.8$ Hz, 9.4 Hz, 7.6 Hz), 1.88 (ddd, 1H, $J = 13.8$ Hz, 11.0 Hz, 6.3 Hz), 1.28 (s, 3H)。

IRスペクトル, $\nu_{max} cm^{-1}$ (KBr): 3480, 3430, 2926, 2634, 2545, 1586, 1516, 1389, 1359, 1309, 1291, 1105, 1039, 710, 690。

マススペクトル(FAB⁺), m/z: 183((M+H)⁺; free体)。

元素分析値($C_{10}H_{18}N_2O \cdot 1/2C_4H_6O_6$ として%),

計算値: C: 56.01, H: 8.23, N: 10.89。

実測値: C: 55.81, H: 8.22, N: 10.89。

【0342】

参考例8 (1 h) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタンの製造

参考例7で得られた(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン-1-オール $1/2$ D-(-)-酒石酸塩 3.98 g (15.5mmol)を塩化メチレン(50mL)および水(12.5mL)の混合液に懸濁し、水酸化ナトリウム水溶液(97%水酸化ナトリウム 3.20 g を水 12.5 mL に溶解)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩化メチレン(78mL)に溶解し、トリエチルアミン 21.5 mL (154.7mmol)、無水酢酸 7.3 mL (77.4mmol)および4-ジメチルアミノピリジン 0.1893 g (1.55mmol)を加え、室温で1時間攪拌した後、メタノールを加えて反応を止め、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルおよび水を加えて、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)により精製して、標記化合物 4.23 g (収率定量的)を得た。

^1H NMRスペクトル(CDCl₃, 400MHz), δ : 6.54(t, 1H, J = 2.4 Hz), 6.04(t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.88(d, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39(br s, 1H), 4.33(d, 1H, J = 11.2 Hz), 4.20(d, 1H, J = 11.2 Hz), 2.60-2.51(m, 2H), 2.26-2.19(m, 1H), 2.09(s, 3H), 1.97-1.89(m, 4H), 1.38(s, 3H)。

マススペクトル(FAB⁺), m/z: 267((M+H)⁺), 266(M⁺)。

【0343】

参考例9 (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-[5-フェニル-1-(5-フェニルペンタノイルオキシ)ペント-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタンの製造

参考例8で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン 4.23 g (15.4mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン 9.41 g (77.0mmol)および5-フェニル吉草酸クロリド(98%) 7.92 g (39.5mmol)をトルエン(50mL)に溶解した溶液を加え、110°Cで48時間攪拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=3/2~2/1)により精製して、標記化合物 4.03 g (収率45%)を得た。

^1H NMRスペクトル(CDCl₃, 400MHz), δ : 7.26-7.23(m, 4H), 7.17-7.11(m, 6H), 6.96(d, 1H, J = 4.2 Hz), 5.97(d, 1H, J = 4.2 Hz), 5.41(br s, 1H), 4.31(d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.15(d, 1H, J = 11.0 Hz), 4.11(t, 1H, J = 8.1 Hz), 3.83(s, 3H), 2.67-2.39(m, 8H), 2.34-2.26(m, 1H), 2.10(s, 3H), 2.04-1.86(m, 6H), 1.61-1.48(m, 6H), 1.36(s, 3H)。

IRスペクトル, $\nu_{\text{max}}\text{cm}^{-1}$ (CHCl₃): 3443, 2938, 2861, 1733, 1681, 1634, 1487, 1454, 1374, 1249, 1044, 。

マススペクトル(FAB⁺), m/z: 587((M+H)⁺)。

【0344】

参考例10 (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール 塩酸塩の製造

実施例9で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-{1-メチル-[5-フェニル-1-(5-フェニルペンタノイルオキシ)ペント-1-エニル]ピロール-2-イル}ブタン 4.0270 g (6.86mmol)をテトラヒドロフラン(14mL)とメタノール(14mL)との混合液に溶解し、水(14mL)および水酸化リチウム1水和物 2.8820 g (68.68mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製して、粗製の(2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-(5-フェニルペンタノイル)ピロール-2-イル]ブタン-1-オール2.1152gを得た。得られた粗生成物をメタノール(31mL)に溶解し、4規定塩酸-ジオキサン溶液1.54mL(6.16mmol)を加えて、室温で10分間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥して、標記化合物2.0685g(収率79%)を得た。

融点: 130-131°C。

旋光度, $[\alpha]_D = -4.81$ ($c = 1.00$, MeOH)。

¹H NMRスペクトル(CD₃OD, 400MHz), δ: 7.25-7.21 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 7.05 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 6.03 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 3.55 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.78-2.67 (m, 4H), 2.63 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.02 (ddd, 1H, J = 13.8 Hz, 9.4 Hz, 7.6 Hz), 1.90 (ddd, 1H, J = 13.8 Hz, 11.5 Hz, 6.3 Hz), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.34 (s, 3H)。

IRスペクトル, $\nu_{max} \text{cm}^{-1}$ (KBr): 3215, 2937, 2883, 2691, 2571, 1646, 1525, 1482, 1457, 1380, 1294, 1228, 1182, 1055, 998, 913, 770, 751, 700。

マススペクトル(FAB⁺), m/z: 343((M+H)⁺; free体)。

元素分析値(C₂₁H₃₀N₂O₂·HClとして%):

計算値: C: 66.56, H: 8.25, N: 7.39, Cl: 9.36。

実測値: C: 66.51, H: 8.20, N: 7.47, Cl: 9.08。

【0345】

参考例11 (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル]ブタン-1-オールの製造

(11a) (2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル]ブタンの製造

4-(4-メチルフェニル)酪酸11.0g(6.2mmol)をベンゼン(220mL)に溶解し、塩化チオニル9.0mL(123mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50μL)を加え、80°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、減圧下溶媒を留去し、5-(4-メチルフェニル)酪酸クロリドを得た。参考例(8h)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-(1-メチルピロール-2-イル)ブタン5.00g(18.8mmol)をトルエン(150mL)に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン15.2g(124mmol)および4-(4-メチルフェニル)酪酸クロリド12.2g(6.2mmol)をトルエン(50mL)に溶解した溶液を加え、110°Cで48時間攪拌した。室温に戻し、反応液に酢酸エチルおよび水を加えて酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3/2~2/1)により精製して、標記化合物5.15g(収率47%)を得た。

【0346】

(11b) (2R)-2-アミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロール-2-イル]ブタン-1-オールの製造

参考例(11a)で得られた(2R)-1-アセトキシ-2-アセチルアミノ-2-メチル-4-[1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)-1-(4-(4-メチルフェニル)ブタノイルオキシ)ブト-1-エニル]ピロール-2-イル]ブタン5.15g(8.8mmol)をテトラヒドロフラン(52mL)とメタノール(52mL)との混合液に溶解し、水(52mL)および水酸化リチウム1水和物3.68g(87.7mmol)を加え、50°Cで4時間攪拌した。冷却後、反応液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、

減圧下溶媒を留去し、残渣を塩基性シリカゲル(NHタイプ)クロマトグラフィー(溶出
溶媒: 塩化メチレン/メタノール=100/1)により精製して、(2R)-2-アミノ
-2-メチル-4-{1-メチル-5-[4-(4-メチルフェニル)ブタノイル]ピロ
ール-2-イル}ブタン-1-オール2.51gを得た。

融点: 98-99°C。

旋光度, $[\alpha]_D = -1.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3)。

^1H NMRスペクトル (CDCl_3 , 500MHz), δ : 7.09 (s, 4H), 6.85 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz),
5.93 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.87 (s, 3H), 3.40 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz), 3.35 (d, 1H,
 $J = 10.3$ Hz), 2.74 (t, 2H, $J = 7.3$ Hz), 2.56-2.67 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (quintet,
2H, $J = 7.3$ Hz), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.13 (s, 3H)。

IRスペクトル, ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3352, 3294, 3123, 3111, 2972, 2942, 2920, 1636,
1482, 1457, 1382。

マススペクトル (EI $^+$), m/z: 342 ($M^{+ \cdot}$) $^+$ 。

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ として%) ,

計算値: C: 73.65, H: 8.83, N: 8.18。

実測値: C: 73.39, H: 8.78, N: 8.11。

【産業上の利用可能性】

【0347】

本発明の製造方法によって微生物を用いることにより、免疫抑制活性を有するアミノア
ルコール誘導体のリン酸エステルを簡便に製造することができる。

(51)Int.C1.⁷

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P	7/06	A 6 1 P	7/06
A 6 1 P	9/10	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	9/12	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	13/12	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	17/00	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	21/00	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	27/02	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	29/00	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	37/02	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08	A 6 1 P	37/02
// A 6 1 K	31/665	A 6 1 P	37/08
A 6 1 K	31/67	A 6 1 K	31/665
A 6 1 K	31/675	A 6 1 K	31/67
(C 1 2 P	17/00	A 6 1 K	31/675
C 1 2 R	1:65)	C 1 2 P	17/00
(C 1 2 P	17/00	C 1 2 R	1:65
C 1 2 R	1:785)	C 1 2 P	17/00
		C 1 2 R	1:785

(72)発明者 大貫 貴史

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72)発明者 森口 卓

茨城県つくば市御幸が丘33 三共株式会社内

F ターム(参考) 4B064 AE63 CA02 CB27 CD06 CD12 CD15 CE10 DA01
 4C086 DA36 DA37 DA38 NA14 ZA01 ZA33 ZA40 ZA42 ZA45 ZA51
 ZA55 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB11
 ZB13 ZB15 ZB21 ZC33 ZC35